

УДК 616-01/-099

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov624558>

# Влияние коморбидных заболеваний на профили сигнальных биомаркеров (хемокина макрофагального происхождения, интерферон-γ-индуцируемого белка 10, растворимого CD40 лиганда и фактора роста сосудистого эндотелия) и тяжесть течения заболевания у пациентов с COVID-19: клинические исследования

А.Ю. Анисенкова<sup>1,2</sup>, В.И. Мазуров<sup>3</sup>, С.В. Апалько<sup>1,2</sup>, О.С. Попов<sup>1,2</sup>, Н.Н. Сушенцева<sup>1</sup>,  
О.П. Мамаева<sup>1,2</sup>, С.В. Мосенко<sup>1,2</sup>, А.М. Сарана<sup>2</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Анализ влияния коморбидных заболеваний на концентрацию биомаркеров поможет углубить понимание патогенетических механизмов воздействия коморбидных заболеваний на течение COVID-19 и помочь скорректировать прогностические модели ее терапии.

**Цель исследования** — изучить влияние коморбидных заболеваний на степень тяжести и исходы COVID-19, а также проанализировать уровни хемокина макрофагального происхождения, интерферон-γ-индуцируемого белка 10, растворимого CD40 лиганда и фактора роста сосудистого эндотелия у 472 пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия различных форм коморбидной патологии.

**Материалы и методы.** В группе из 1648 пациентов с подтвержденной COVID 19 изучены концентрации биомаркеров. Оценены межгрупповые отличия (исход / тяжесть течения заболевания) в общей группе (1648 пациентов) и группе больных без коморбидной нагрузки (343 пациента) с индексом Charlson 2 балла и менее. Проанализированы 472 истории пациентов с COVID-19, определенными концентрациями исследуемых биомаркеров и коморбидной патологией, включенной в оценку по индексу Charlson. Для сравнения сформировано две выборки: опытная группа, состоящая из пациентов с COVID-19 и наличием определенного коморбидного заболевания, и контрольная группа, состоящая из пациентов, страдающих от COVID-19 без заданного коморбидного заболевания.

**Результаты.** Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что при определенных коморбидных состояниях у больных COVID-19 уровни исследуемых биомаркеров значимым образом отличаются от показателей контрольной группы. Так, у пациентов с артериальной гипертензией (код I10–I15 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), хронической сердечной недостаточностью (I50.0), болезнями сосудистой системы (I70–I79), цереброваскулярными болезнями (I60–I69) и хронической болезнью почек (N17–N19) уровень хемокина макрофагального происхождения был достоверно ниже, чем у пациентов без данных заболеваний. При этом у больных COVID-19 с заболеваниями органов дыхания (J40–J47) уровни интерферон-γ-индуцируемого белка 10 и фактора роста сосудистого эндотелия были достоверно ниже, чем у пациентов без заболеваний легких.

**Заключение.** В результате исследования получены достоверные данные, подтверждающие роль сигнальных биомаркеров в развитии тяжелых форм и летального исхода у пациентов с COVID-19, а также показано значимое влияние коморбидной патологии на течение новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** коморбидные заболевания; биомаркер; хемокин макрофагального происхождения; интерферон-γ-индуцируемый белок 10; растворимый CD40 лиганд; фактор роста сосудистого эндотелия; тяжелое течение COVID-19.

## Как цитировать

Анисенкова А.Ю., Мазуров В.И., Апалько С.В., Попов О.С., Сушенцева Н.Н., Мамаева О.П., Мосенко С.В., Сарана А.М., Щербак С.Г. Влияние коморбидных заболеваний на профили сигнальных биомаркеров (хемокина макрофагального происхождения, интерферон-γ-индуцируемого белка 10, растворимого CD40 лиганда и фактора роста сосудистого эндотелия) и тяжесть течения заболевания у пациентов с COVID-19: клинические исследования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 4. С. 51–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov624558>

Рукопись получена: 01.12.2023

Рукопись одобрена: 14.12.2023

Опубликована: 22.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov624558>

# The influence of comorbid diseases on the profiles of signaling biomarkers (macrophage-derived chemokine, interferon- $\gamma$ -induced protein 10 kD, soluble CD40 ligand, vascular endothelial growth factor) and severity in patients with COVID-19: clinical studies

Anna Yu. Anisenkova<sup>1,2</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>3</sup>, Svetlana V. Apalko<sup>1,2</sup>, Oleg S. Popov<sup>1,2</sup>,  
Natalya N. Sushentseva<sup>1</sup>, Olga P. Mamaeva<sup>1,2</sup>, Sergei V. Mosenko<sup>1,2</sup>,  
Andrei M. Sarana<sup>2</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Analysis of the effect of comorbid diseases on the concentration of biomarkers will help to deepen the understanding of the pathogenetic mechanisms of the impact of comorbid diseases on the course of COVID-19 and adjust prognostic models for its therapy.

**AIM:** To study the impact of comorbid diseases on the severity and outcomes of COVID-19. In addition, an analysis of the levels of macrophage-derived chemokine, interferon- $\gamma$ -induced protein 10 kD, soluble CD40 ligand, vascular endothelial growth factor has been carried out in 472 patients with COVID-19, depending on the presence of various forms of comorbid pathology.

**MATERIALS AND METHODS:** To study the concentration of biomarkers an analysis has been conducted in a group of 1648 patients with confirmed COVID-19. The study assessed intergroup differences (disease outcome/severity of disease) in the general group (1648 patients) and in the group of patients without comorbidity (343 patients) — Charlson index less than 2 points. 472 medical histories of patients with COVID-19 have been analyzed, including with certain concentrations of the studied biomarkers and comorbid pathology included in the Charlson Index. For comparison, two samples have been formed: an experimental group consisting of patients with COVID-19 and the presence of a certain comorbid disease and a control group consisting of patients suffering from COVID-19 without a specified comorbid disease.

**RESULTS:** For the first time, data has been obtained indicating that patients with COVID-19 have comorbid conditions with the levels of the studied biomarkers differing significantly from the indicators of the control group. Thus, in patients with arterial hypertension (I10–I15 according to the International Classification of Diseases, 10th revision), chronic heart failure (I50.0), diseases of the vascular system (I70–I79), cerebrovascular diseases (I60–I69), chronic kidney disease (N17–N19), the level of the macrophage-derived chemokine biomarker was significantly lower than in the patients without these diseases. At the same time, in the COVID-19 patients with respiratory diseases (J40–J47), the levels of interferon- $\gamma$ -induced protein 10 kD and vascular endothelial growth factor were significantly lower than in the patients who did not have lung diseases.

**CONCLUSIONS:** The study findings obtained have confirmed the role of signaling biomarkers in the development of severe forms and death in patients with COVID-19. Significant influence of comorbid pathology on the course of the new coronavirus infection has been shown.

**Keywords:** comorbid diseases; biomarker; macrophage-derived chemokine; interferon- $\gamma$ -induced protein 10 kD; soluble CD40 ligand; vascular endothelial growth factor; severe COVID-19.

## To cite this article

Anisenkova AY, Mazurov VI, Apalko SV, Popov OS, Sushentseva NN, Mamaeva OP, Mosenko SV, Sarana AM, Shcherbak SG. The influence of comorbid diseases on the profiles of signaling biomarkers (macrophage-derived chemokine, interferon- $\gamma$ -induced protein 10 kD, soluble CD40 ligand, vascular endothelial growth factor) and severity in patients with COVID-19: clinical studies. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(4):51–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov624558>

Received: 01.12.2023

Accepted: 14.12.2023

Published: 22.12.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что при наличии нескольких коморбидных заболеваний значимо возрастает степень тяжести COVID-19. При этом в целом ряде исследований показано, что при наличии у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний с осложненным течением, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, хронической болезни почек с продвинутыми стадиями хронической почечной недостаточности, а также системных аутоиммунных заболеваний прогноз течения COVID-19 становится неблагоприятным [1–4]. Данный факт подтвержден тем, что у больных COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, вдвое чаще регистрируют сопутствующие заболевания (72 %), чем у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии (37 %) [5, 6]. Метаанализ 42 исследований с участием 98 714 пациентов с COVID-19 показал, что 61 % лиц с коморбидной патологией нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а среди умерших у 77 % было несколько сопутствующих заболеваний. Многоцентровые исследования 2020–2021 гг. убедительно показали, что сопутствующие хронические заболевания являются фактором повышенной смертности ( $p < 0,001$ ) больных COVID-19 [7–8].

Гиперактивация иммунной системы во время COVID-19 приводит к резкому повышению уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов вплоть до цитокинового шторма, выраженного системным воспалением, гиперферритинемией, острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением гемодинамики, тромбозом с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, полиорганной недостаточностью и крайне неблагоприятным прогнозом. По данным литературы, значимыми биомаркерами для характеристики противовирусного ответа, интенсивности воспалительного процесса и тромбообразования, связанных с SARS-CoV-2, являются фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), растворимый CD40 лиганд (sCD40L), интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (IP-10 или CXCL10), фракталкин (CX3CL1) и хемокин макрофагального происхождения (MDC).

Известно, что VEGF оказывает ангиогенное (митогенное) и антиапоптотическое действия на эндотелиальные клетки. Поскольку SARS-CoV-2 часто приводит к эндотелиальной дисфункции, острому респираторному дистресс-синдрому и системной гипоксии, VEGF может играть одну из важных ролей в клинических проявлениях COVID-19 [11]. Исследование S.R.P. Moraes и соавт. подтверждает, что важным компонентом патогенеза острого повреждения легких при COVID-19 является разрушение эндотелиального барьера, и величина этого эффекта пропорциональна тяжести заболевания и циркулирующим уровням VEGF [12].

Существует ряд исследований, доказывающих прямую связь между повреждением эндотелия и активацией

тромбоцитов у пациентов с COVID-19 за счет высвобождения многочисленных биологически активных молекул, в том числе sCD40L, экспрессируемого клетками иммунной системы, особенно активированными Т-лимфоцитами CD4<sup>+</sup> и тромбоцитами [13–14]. Низкие уровни sCD40L характерны для медленного и слабого противовирусного ответа [15], а высокие — ассоциированы с тромбозом и увеличением тяжести течения заболевания у пациентов с COVID-19 [16, 17]. Эти данные указывают на значимый вклад sCD40L в патогенез COVID-19 и согласуются с выводом A. Gupta и соавт. [2] о том, что прогрессирование COVID-19 до тяжелой стадии может происходить вследствие активации эндотелия и тромбоцитов вирусом SARS-CoV-2.

Хемокин IP-10, известный также как CXCL10, секретируется Т-клетками, нейтрофилами, моноцитами и эндотелиальными клетками и участвует в клиренсе вируса SARS-CoV-2. Данный цитокин является медиатором воспаления, способствующим привлечению лейкоцитов в очаги воспаления и поддержанию воспалительной реакции, участвуя таким образом в воспалительном повреждении различных органов и тканей [18–19]. Ухудшение общего состояния пациентов с COVID-19 (развитие острого респираторного дистресс-синдрома) часто связано со стабильно высоким уровнем IP-10 [20–21]. В частности, уровень IP-10 является независимым предиктором летальности пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [22].

Хемокин CX3CL1 — одна из молекул, от экспрессии которых зависит привлечение и активация воспалительных клеток. Гиперэкспрессия CX3CL1 способствует привлечению иммунных клеток, экспрессирующих рецептор CX3CR1 (моноцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов), в свою очередь, инициирующей воспалительный процесс в различных органах и тканях [23]. Обычно при легком течении COVID-19 отмечают умеренное повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, однако его продукция резко нарастает при тяжелых формах этого заболевания [24]. Следует отметить, что фракталкин может способствовать сосудистому тромбозу посредством активации тромбоцитов [25].

Хемокин MDC/CCL22 [26] активно экспрессируется моноцитами и группой макрофагов в ответ на различные патогены, вызывая стимуляцию клеток адаптивного иммунитета. Взаимодействие с дендритными клетками является необходимым условием иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток (Treg), а снижение MDC-зависимого взаимодействия дендритных клеток с Treg усиливает воспаление [27]. Генетический дефицит MDC создает условия для снижения толерантности к инфекционным агентам и нарастанию риска развития иммуновоспалительных заболеваний. Хемокин MDC/CCL22 считают одним из наиболее значимых биомаркеров для прогнозирования тяжести течения COVID-19 на ранней (до 7 дней) и поздней (в 8–12 дней) стадиях заболевания. Уровень MDC

в крови у пациентов при тяжелой и крайне тяжелой формах COVID-19 значительно ниже, чем при легком течении данного заболевания. При этом его продукция снижается в процессе прогрессирования болезни, проявляя значимую негативную ассоциацию на изменение уровня гемоглобина IP-10 [28–30].

Актуальность исследования состоит в том, что анализ влияния коморбидных заболеваний на течение COVID-19 и концентрацию биомаркеров, участвующих в формировании воспалительного процесса, может способствовать расширению существующих представлений о механизмах их воздействия, а также разработке наиболее информативных прогностических маркеров течения новой коронавирусной инфекции.

**Цель работы** — изучить влияние коморбидных заболеваний на концентрацию биомаркеров у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы соответствует обсервационному клиническому исследованию. Проведен анализ 1648 историй болезни пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в Городской больнице № 40 г. Санкт-Петербурга в период с 18.04.2020 по 21.11.2020. Обследованы больные с положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот в полимеразной цепной реакции, клиническими проявлениями и симптомами (лихорадкой, общей слабостью и недомоганием, кашлем и одышкой). У пациентов отмечены также изменения по типу вирусной пневмонии при компьютерной томографии (КТ) легких без внутривенного контрастного усиления: преимущественно двустороннего нижнедолевого, периферического, периваскулярного, мультилобулярного характера; многочисленные периферические уплотнения в виде «матового стекла» округлой формы и различной протяженности; уплощение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой», участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы и др.).

Всем пациентам проводили:

- сбор анамнестических данных с уточнением особенностей течения заболевания;
- объективный осмотр с оценкой параметров гемодинамики и дыхательной системы, таких как частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение крови кислородом, степень дыхательной недостаточности;
- оценку по шкале National Early Warning Score, рекомендованной к использованию для пациентов с COVID-19 [32];
- КТ органов грудной клетки с оценкой формы заболевания по четырехзначной шкале (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4);
- лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический минимум, определение уровней

ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, Д-димера и активности лактатдегидрогеназы);

- электрокардиографию;
- дополнительные инструментальные методики (при необходимости).

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренном экспертным советом по этике Городской больницы № 40 (протокол № 171 от 18 мая 2020 г.). Для выполнения целей исследования использован биоматериал из коллекции биобанка Городской больницы № 40.

Концентрацию цитокинов в образцах определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) с использованием индивидуально составленной панели (Merck, Millipore). Диапазон количественного определения метода составил 1–10 000 пг/мл. В состав панели включены: sCD40L, MDC, фракталкин, IP-10 и VEGF. В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки крови. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя. Данные о наличии сопутствующих заболеваний взяты из анамнеза.

Группы анализировали в несколько этапов. В группе из 1648 пациентов проведен анализ с изучением концентрации биомаркеров. Оценены межгрупповые отличия (исход / тяжесть течения заболевания) в общей группе (1648 пациентов) и группе больных без коморбидной нагрузки (343 пациента с индексом Charlson менее 2 баллов). Проанализированы 472 истории пациентов с COVID-19, определенными концентрациями исследуемых биомаркеров и коморбидной патологией, включенной в оценку по индексу Charlson. Для сравнения сформировано две выборки: опытная (состоящая из пациентов с COVID-19 и наличием определенного коморбидного заболевания) и контрольная (состоящая из пациентов, страдающих от COVID-19 без заданного коморбидного заболевания).

## Статистическая обработка данных

Нормальность распределения выборок проверяли тестом Шапиро – Уилка. Различия между группами выявляли с помощью критерия Манна – Уитни. Для дифференциации влияния сопутствующего заболевания и половозрастных факторов построены регрессионные модели со следующими независимыми переменными: наличие/отсутствие изучаемого сопутствующего заболевания, возраст, пол. Для предсказания тяжести течения и исхода заболевания применена множественная логистическая регрессия, в качестве post-hoc анализа для полученной регрессии использовано отношение шансов.

Для выбора лучшей модели применен информационный критерий Акаике. В статистических тестах разницу между выборками считали достоверной при  $p < 0,05$ . Для обработки и визуализации данных использован язык программирования R версии 4.1.3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ 1648 историй болезни пациентов с COVID-19 с исследованием биообразцов крови. В табл. 1 представлены демографические данные исследуемой группы с распределением по степени тяжести течения заболевания согласно критериям из Временных методических рекомендаций по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

Среди 1648 пациентов выделена подгруппа пациентов без выраженной коморбидной нагрузки. Пациен-

та определяли в эту подгруппу, если его сумма баллов по индексу коморбидности Charlson (за исключением баллов за возраст) не превышала 2. Всего в подгруппу с индексом коморбидности Charlson 2 балла и менее отобрано 343 пациента. Соответствующие данные статистики с половозрастным составом групп представлены в табл. 2.

Табл. 3 содержит данные о концентрациях исследуемых биомаркеров для групп пациентов, выделенных по тяжести течения COVID-19.

Концентрации MDC, sCD40L и IP-10 значительно различались между группой с тяжелым течением заболевания

**Таблица 1.** Демографические данные пациентов с COVID-19 с распределением по степени тяжести течения заболевания

**Table 1.** Demographic data of the COVID-19 patients distributed by disease severity

Группа	Всего, <i>n</i>	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>	Возраст (всего), М ± SD, лет	Возраст (мужчины), М ± SD, лет	Возраст (женщины), М ± SD, лет
Распределение по исходу заболевания						
Умершие	302	154	147	74,7 ± 11,3	73 ± 11,2	76,4 ± 11,2
Выжившие	1346	652	693	61,8 ± 15,4	59,4 ± 14,7	64,1 ± 15,6
Распределение по тяжести течения заболевания						
Легкая	33	21	12	52,2 ± 16,6	54,3 ± 16,6	48,7 ± 16,6
Средняя	868	395	473	61,1 ± 15,8	58,5 ± 15,1	63,3 ± 16
Тяжелая	746	391	355	68,3 ± 14	65,8 ± 14,1	70,9 ± 13,6

*Примечание.* М ± SD — среднее значение и стандартное отклонение.

**Таблица 2.** Демографические данные пациентов с COVID-19, выделенных по исходам и тяжести течения заболевания, в подгруппе пациентов с индексом коморбидности Charlson 2 балла и менее

**Table 2.** Demographic data of the COVID-19 patients classified by outcomes and disease severity in a subgroup of patients with Charlson Comorbidity Index 2 points or fewer

Группа	Всего, <i>n</i>	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>	Возраст (всего), М ± SD, лет	Возраст (мужчины), М ± SD, лет	Возраст (женщины), М ± SD, лет
Распределение по исходу заболевания						
Умершие	23	15	8	68,2 ± 13,4	67,3 ± 14,9	70 ± 10,6
Выжившие	320	137	183	56,2 ± 14,8	53,7 ± 13,7	58,1 ± 15,4
Распределение по тяжести течения заболевания						
Легкая	12	6	6	50,8 ± 15,9	51,5 ± 13,6	50,2 ± 19,2
Средняя	237	96	141	56,7 ± 15,3	54,6 ± 14,2	58,1 ± 15,9
Тяжелая	94	50	44	58,8 ± 14,2	56,3 ± 14,9	61,6 ± 12,9

*Примечание.* М ± SD — среднее значение и стандартное отклонение.

**Таблица 3.** Концентрации исследуемых биомаркеров в группах пациентов, выделенных по тяжести течения COVID-19

**Table 3.** Concentrations of the studied biomarkers in the patient groups categorized by COVID-19 severity

Биомаркер	Выборка	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести	Уровень <i>p</i>
Фракталкин, пг/мл	Общая	0 (0–95,6)	0 (0–49,9)	11,4 (0–57,3)	0,16
	Некоморбидные	6,7 (0–118,1)	0 (0–41,2)	0 (0–32,1)	<i>p</i> = 1
MDC, пг/мл	Общая	652,4 (566,6–863,6)	594,4 (404,2–883,8)	457,6 (292,5–710,7)	<i>p</i> < 0,001
	Некоморбидные	568 (489,5–637,7)	536 (345,8–791,9)	447,8 (292,8–726,3)	<i>p</i> < 0,001
sCD40L, пг/мл	Общая	5809,4 (3414–9432)	5694 (3114,7–9635,1)	4901,7 (2255,5–8096,7)	<i>p</i> < 0,003
	Некоморбидные	5038,4 (3038,9–8433,1)	5104,4 (3002,5–10 000)	5599,7 (3137,9–8756,2)	<i>p</i> = 0,27
IP-10, пг/мл	Общая	728,9 (282,8–2157)	1151,8 (456,7–2226)	1887,7 (640,5–3419)	<i>p</i> < 0,001
	Некоморбидные	1543,4 (416,9–2383,8)	1292,4 (489,9–2524,2)	2481,2 (1220–3771,3)	<i>p</i> < 0,001
VEGF, пг/мл	Общая	99 (29,5–217,8)	128,8 (52,3–270,5)	131,7 (48–277,3)	<i>p</i> = 0,32
	Некоморбидные	131,5 (30,8–315,6)	113,9 (34,2–249,1)	98,5 (35,4–233)	<i>p</i> = 0,35

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом. MDC — хемокин макрофагального происхождения; sCD40L — растворимый CD40 лиганд; IP-10 — интерферон-γ-индуцируемый белок 10; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

**Таблица 4.** Концентрации исследуемых биомаркеров в группах пациентов, выделенных по исходам заболевания**Table 4.** Concentrations of the studied biomarkers in the patient groups categorized by disease outcomes

Биомаркер	Выборка	Выжившие	Умершие	Уровень $p$
Фракталин, пг/мл	Общая	0 (0–54,5)	9,8 (0,0–56,1)	$p = 0,5$
	Некоморбидные	0 (0,0–31,9)	0 (0,0–34,9)	$p = 0,73$
MDC, пг/мл	Общая	578,6 (381,3–856,9)	367,9 (238,5–547,3)	$p < 0,001$
	Некоморбидные	527,9 (334,9–780,3)	308,7 (223,3–383,3)	$p < 0,001$
sCD40L, пг/мл	Общая	5622,9 (2988,1–9147,9)	4112,2 (1807,9–7257,8)	$p < 0,001$
	Некоморбидные	5352,3 (2802,5–7988,0)	6673,5 (3381,5–10 000,0)	$p = 0,25$
IP-10, пг/мл	Общая	1293,7 (484,8–2497,5)	2278,6 (747,1–4229,2)	$p < 0,001$
	Некоморбидные	2271,1 (1098,7–3444,9)	3497,7 (1948,7–4754,3)	$p = 0,06$
VEGF, пг/мл	Общая	128,9 (49,5–267,6)	132,4 (47,2–282,2)	$p = 0,72$
	Некоморбидные	87 (30,5–215)	175,3 (49,0–382,2)	$p = 0,13$

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом. MDC — хемокин макрофагального происхождения; sCD40L — растворимый CD40 лиганд; IP-10 — интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

**Таблица 5.** Взаимосвязи между гендерными различиями и степенями тяжести течения заболевания у пациентов с COVID-19**Table 5.** Demographic data and distribution by severity of COVID-19 in the studied cohort of patients

Группа пациентов	Всего, $n$	Мужчины, $n$	Женщины, $n$	Средний возраст, $M \pm SD$ , лет
Средняя степень тяжести	170	90	80	$54,8 \pm 14,0$
Тяжелая степень тяжести	255	164	91	$53,2 \pm 12,5$

*Примечание.*  $M \pm SD$  — среднее значение и стандартное отклонение.

**Таблица 6.** Гендерные различия и исходы COVID-19 у исследуемой когорты пациентов**Table 6.** Demographic data and outcomes of COVID-19 in the studied cohort of patients

Исход	Всего, $n$	Мужчины, $n$	Женщины, $n$	Средний возраст, $M \pm SD$ , лет
Выжившие	279	178	101	$54,3 \pm 12,9$
Умершие	75	47	28	$61,0 \pm 12,4$

*Примечание.*  $M \pm SD$  — среднее значение и стандартное отклонение.

**Таблица 7.** Демографические данные и коморбидные заболевания пациентов исследуемой когорты**Table 7.** Demographic data and comorbidities of the patients in the studied cohort

Заболевание	Всего, $n$ (%)	Мужчины, $n$	Женщины, $n$	Возраст (всего), $M \pm SD$ , лет	Возраст (мужчины), $M \pm SD$ , лет	Возраст (женщины), $M \pm SD$ , лет
Гипертоническая болезнь	170 (36)	100	70	$59,9 \pm 9,6$	$58 \pm 10,3$	$62,7 \pm 8$
Инфаркт миокарда	37 (8)	29	8	$67,5 \pm 9,1$	$67,3 \pm 9,6$	$68,1 \pm 7,1$
Застойная сердечная недостаточность	108 (23)	70	38	$65,1 \pm 9,2$	$65,2 \pm 9,8$	$64,9 \pm 8,2$
Болезнь периферических артерий*	59 (12)	37	22	$64,7 \pm 8,9$	$64,4 \pm 10,3$	$65,2 \pm 6$
Цереброваскулярная болезнь	113 (24)	69	44	$66,3 \pm 9,2$	$66,1 \pm 10,2$	$66,6 \pm 7,5$
Деменция	3 (0,6)	3	0	$72,7 \pm 7,4$	$72,7 \pm 7,4$	–
Хроническое заболевание легких	36 (8)	21	15	$58,8 \pm 12,4$	$58,5 \pm 11,7$	$59,1 \pm 13,7$
Заболевание соединительной ткани	21 (5)	6	15	$60 \pm 8,6$	$61,2 \pm 6,9$	$59,5 \pm 9,3$
Язвенная болезнь	24 (5)	15	9	$61,4 \pm 10,6$	$61,8 \pm 11,1$	$60,7 \pm 10,3$
Сахарный диабет	61 (13)	34	27	$60,6 \pm 9,9$	$59 \pm 10,6$	$62,7 \pm 8,7$
Хроническая болезнь почек	36 (8)	24	12	$62,4 \pm 12$	$62 \pm 13,3$	$63,1 \pm 9,3$
Злокачественное новообразование	14 (3)	5	9	$70,6 \pm 7$	$73,4 \pm 6,9$	$69 \pm 7$

\* Перемежающаяся хромота или перенесенное шунтирование по поводу хронической артериальной недостаточности, гангрена в анамнезе или острая артериальная недостаточность, нелеченая грудная или брюшная аневризма величиной 6 см и более.

и другими группами (табл. 3). Различие в концентрации МДС и IP-10 показало очень высокую значимость  $p < 0,0001$ , а в уровнях sCD40L — тоже обладало высокой значимостью, но меньшей, чем у предыдущих биомаркеров ( $p = 0,0003$ ). В группе пациентов с индексом коморбидности Charlson 2 балла и менее различие в уровнях sCD40L пропадает ( $p = 0,9$ ), но сохраняется для IP-10  $p < 0,0001$ , а в концентрации МДС — также пропадает, но остается близким к уровню статистической значимости ( $p = 0,07$ ).

В табл. 4 представлены данные о концентрациях исследуемых биомаркеров в группах пациентов, выделенных по исходам заболевания.

Различие концентраций биомаркеров при разных исходах заболевания было похоже на различие между группами, выделенными по тяжести заболевания. Концентрации МДС, sCD40L и IP-10 показали значительные различия между впоследствии выжившими и умершими пациентами основной группы  $p < 0,0001$ . Такие же различия, за исключением данных по sCD40L, наблюдали в группе пациентов с индексом коморбидности Charlson 2 балла и менее.

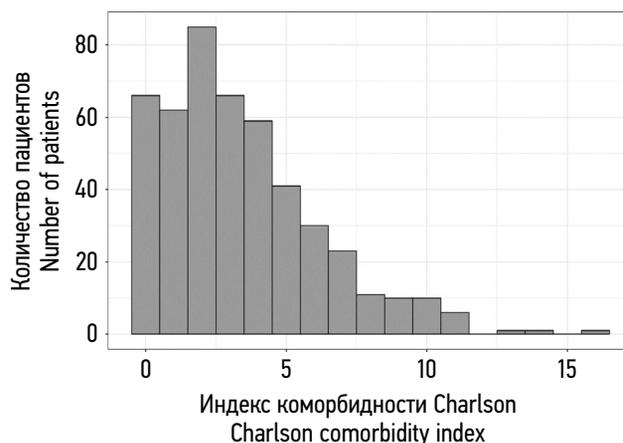
Проанализированы 472 истории пациентов с COVID-19, определенными концентрациями исследуемых биомаркеров и коморбидной патологией, включенной в оценку по индексу Charlson.

Демографические данные и распределение по степени тяжести течения COVID-19 у пациентов исследуемой когорты представлены в табл. 5.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что тяжелые формы COVID-19 чаще встречались у мужчин ( $n = 164$ ), чем у женщин ( $n = 91$ ), хотя по среднему возрасту исследуемые группы значимо не различались (он составил 54,8 года у больных, перенесших среднетяжелую форму COVID-19, и 53,2 года — у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания).

Гендерные различия и исходы COVID-19 у исследуемой когорты пациентов представлены в табл. 6.

Необходимо отметить, что средний возраст пациентов в группах выживших и умерших показал достоверные



**Рис. 1.** Показатели индекса Charlson в исследуемой группе

**Fig. 1.** Charlson Index indicators in the studied group

различия (он составил 53,3 года в группе выживших и 61,2 года — в группе умерших;  $t$ -тест Уэлча 4,1;  $p = 0,000072$ ).

Демографические данные и коморбидные заболевания пациентов исследуемой когорты представлены в табл. 7.

Как видно из представленных в табл. 7 данных, у пациентов с COVID-19 наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (в 36 % случаев), застойная сердечная недостаточность (в 23 %), проявления цереброваскулярной болезни (в 24 %), сахарный диабет (в 13 %). Высокая доля пациентов с текущим инфарктом миокарда (в 8 %), вероятно, связана с профилизацией Службы диагностики и лечения пациентов с COVID-19, направленной на обеспечение экстренной, в том числе высокотехнологической, помощи пациентам с инфарктом миокарда и положительным результатом теста на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

Средний показатель индекса коморбидности Charlson в исследуемой группе составил более 3 баллов (в диапазоне от 1–5 баллов), что говорит о высокой частоте коморбидных заболеваний (рис. 1).

**Таблица 8.** Коды коморбидных заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

**Table 8.** International Classification of Diseases, 10th revision codes for comorbid conditions

Название группы	Наименование	Код
Гипертоническая болезнь	Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	I10–I15
Инфаркт миокарда	Ишемическая болезнь сердца	I20–I25
Застойная сердечная недостаточность	Застойная сердечная недостаточность	I50.0
Болезнь периферических артерий	Болезни артерий, артериол и капилляров	I70–I79
Цереброваскулярная болезнь	Цереброваскулярные болезни	I60–I69
Деменция	Деменция при болезни Альцгеймера	F00, F02
	Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	
Хроническое заболевание легких	Хронические болезни нижних дыхательных путей	J40–J47
Заболевание соединительной ткани	Системные поражения соединительной ткани	M30–M36
Язвенная болезнь	Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	K20–K31
Сахарный диабет	Сахарный диабет	E10–E14
Хроническая болезнь почек	Почечная недостаточность	N17–N19
Злокачественное новообразование	Злокачественные новообразования	C00–C97

**Таблица 9.** Концентрации биомаркеров в опытной и контрольной группах пациентов с COVID-19, выделенных по наличию или отсутствию коморбидного заболевания

**Table 9.** Concentrations of biomarkers in experimental and control groups of the patients with COVID-19 categorized by presence or absence of comorbid disease

Коморбидное заболевание	Биомаркер, единица измерения	Контрольная группа	Исследуемая группа	Уровень $p$
Гипертоническая болезнь	MDC, пг/мл	504 (236–673)	306 (172–486)	$p < 0,0001$
Застойная сердечная недостаточность	MDC, пг/мл	378 (198–600)	308 (174–430)	$p = 0,0045$
Болезнь периферических артерий	MDC, пг/мл	373 (200–593)	287 (122–400)	$p = 0,0008$
Цереброваскулярная болезнь	MDC, пг/мл	389 (201–619)	304 (164–414)	$p = 0,0002$
Поражение почек	MDC, пг/мл	366 (201–563)	319 (126–413)	$p = 0,086$
Хроническое заболевание легких	IP-10, пг/мл	23 800 (1350–40 000)	3760 (620–40 000)	$p = 0,0386$
Хроническое заболевание легких	VEGF, пг/мл	277 (62,7–557)	121 (28–367)	$p = 0,0558$

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом. MDC — хемокин макрофагального происхождения; IP-10 — интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

В табл. 8 представлены коды исследуемых коморбидных заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

В табл. 9 размещены данные, полученные в ходе лабораторного и клинического анализов, о концентрации исследуемых биомаркеров в исследуемой и контрольных группах пациентов с COVID-19.

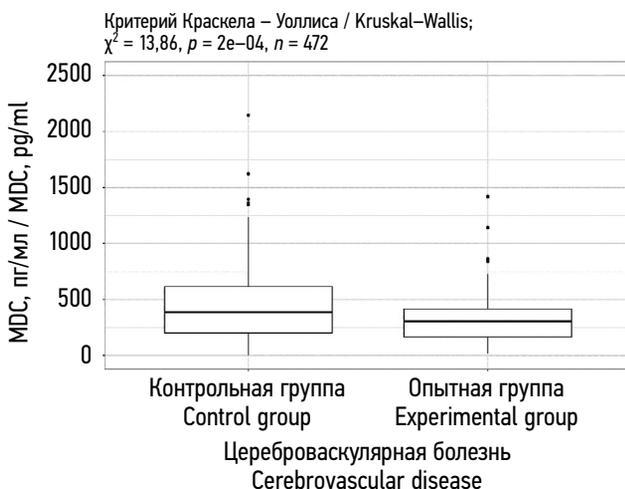
Табл. 9 содержит только результаты с полученными достоверными различиями или тенденциями к достоверности. Исследуемой группой в данной таблице считали пациентов с коморбидным заболеванием, контрольная группа состояла из пациентов без данного коморбидного заболевания.

По представленным данным, в отношении MDC отмечены достоверно более низкие концентрации у пациентов с коморбидным заболеванием: гипертонической болезнью

(306 против 504 пг/мл;  $p < 0,0001$ ), цереброваскулярной болезнью (304 против 389 пг/мл;  $p = 0,0002$ ), болезнью периферических артерий (287 против 373 пг/мл;  $p < 0,0008$ ), застойной сердечной недостаточностью (308 против 378 пг/мл;  $p = 0,0045$ ). Уровень MDC у пациентов с хроническим заболеванием почек также показал тенденцию к превышению в контрольной группе ( $p = 0,086$ ).

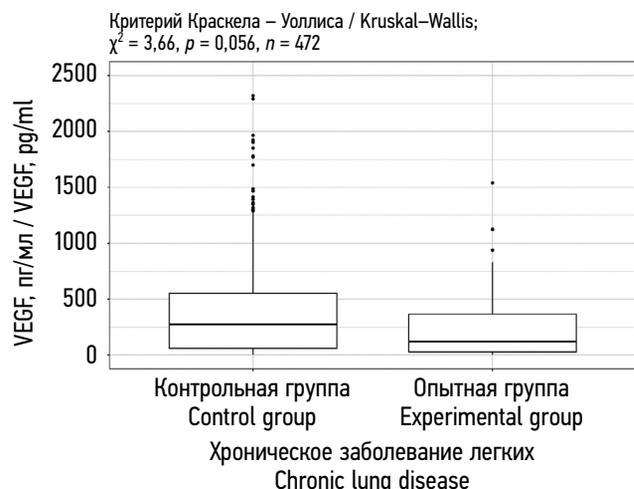
На рис. 2 продемонстрирована диаграмма размаха уровня MDC у пациентов в исследуемых группах с наличием или отсутствием цереброваскулярной болезни.

Достоверные различия в уровнях биомаркеров IP-10 ( $p < 0,0386$ ) в исследуемой и контрольных группах и тенденции уровня VEGF к превышению в контрольной группе ( $p < 0,0558$ ) у пациентов с COVID-19 наблюдали в случае наличия хронического заболевания легких. Интерферон- $\gamma$ ,



**Рис. 2.** Диаграмма размаха уровня хемокина макрофагального происхождения в исследуемых группах с отсутствием/наличием цереброваскулярной болезни в анамнезе; значение  $p$  получено с использованием критерия Манна – Уитни. MDC — уровень хемокина макрофагального происхождения

**Fig. 2.** Boxplot of macrophage-derived chemokine concentration in the studied groups (absence/presence of cerebrovascular disease history);  $p$ -value obtained using Mann–Whitney  $U$  test. MDC, macrophage-derived chemokine levels



**Рис. 3.** Диаграмма размаха уровня фактора роста сосудистого эндотелия в исследуемых группах с отсутствием/наличием хронического неспецифического заболевания легких в анамнезе; значение  $p$  получено с использованием критерия Манна – Уитни. VEGF — уровень фактора роста сосудистого эндотелия

**Fig. 3.** Boxplot of vascular endothelial growth factor concentration levels expressed in picograms per milliliter in the studied groups (absence/presence of chronic unspecific lung disease history);  $p$ -value obtained using Mann–Whitney  $U$  test. VEGF, vascular endothelial growth factor level

индуцируемый у пациентов с хроническим заболеванием легких (3760 пг/мл), показал существенно меньший уровень концентрации, чем у больных без данного коморбидного состояния (23 800 пг/мл).

Уровни VEGF у пациентов с хроническим заболеванием легких относительно показателей контрольной группы (121 против 277 пг/мл;  $p = 0,055$ ) продемонстрированы на рис. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что с началом пандемии COVID-19 четко прослеживалась связь коморбидной патологии с тяжелыми течением и исходами данного заболевания. В настоящем исследовании проанализировано влияние коморбидной патологии на профили сигнальных биомаркеров у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19.

Показано, что наиболее низкие уровни MDC наблюдают у пациентов с тяжелым течением COVID-19. При этом отмечена прямая взаимосвязь между низким уровнем данного цитокина и летальными исходами, что согласуется с данными других исследований [28–30]. Следует отметить, что уровень MDC оказался достоверно ниже у пациентов с COVID-19 в комбинации с такими коморбидными заболеваниями, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, болезнь периферических артерий и хроническая болезнь почек, чем у больных контрольной группы. В существующей литературе не удалось встретить результаты подобных исследований. Можно полагать, что предсуществующая хроническая гиперцитокинемия и повышенный уровень ангиотензина II приводят у коморбидных пациентов к более выраженной дисрегуляции иммунной системы как на стадии первичной активации противовирусного иммунитета, так и при дальнейшем развитии иммуносупрессии, сопровождаемой стойкой лимфопенией и признаками системной воспалительной реакции. Установленные различия в уровнях MDC у пациентов с коморбидностью и без сопутствующих заболеваний подтверждают значимую роль сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек и цереброваскулярной болезни в развитии тяжелых форм и летальных исходов COVID-19.

Известно, что IP-10 (CXCL10) является мощным медиатором воспаления, оказывающим влияние на Т-клетки, натуральные киллеры, систему моноцит/макрофаг и дендритные клетки. Он принимает непосредственное участие в привлечении лейкоцитов в очаги воспаления, поддерживает формирование системной воспалительной реакции и, следовательно, играет одну из ключевых ролей в воспалительном повреждении тканей [18–19].

По полученным результатам уровни IP-10 были значимо повышены у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что согласуется с данными литературы [19–20]. Известно, что IP-10 связан не только с истощением иммунитета при COVID-19, но и с поражением легочного эпителия

[31, 32]. Однако в настоящем исследовании уровни IP-10 в группе пациентов с хроническим заболеванием легких оказались ниже, чем в группе пациентов без патологии легких. Тем не менее относительные шансы тяжелого течения заболевания (отношение шансов 1,30; 95 % доверительный интервал 0,57–3,00) и риск летального исхода (отношение шансов 1,87; 95 % доверительный интервал 0,60–4,87) у пациентов опытной группы с COVID-19 были выше, чем у больных контрольной группы, что согласуется с данными исследований Университета Оксфорда, посвященных изучению влияния астмы на уровни биомаркеров в периферической крови [33].

В ряде публикаций приведены сведения о том, что у госпитализированных больных с тяжелой формой COVID-19 уровень VEGF был значительно выше, чем у пациентов с легким или среднетяжелым течением заболевания, а также у здоровых лиц [11]. Следует отметить, что в настоящем исследовании уровни этого цитокина достоверно не различались у пациентов как с разными степенями тяжести COVID-19, так и с летальным исходом. Данный факт подлежит дальнейшим исследованиям.

Низкие уровни sCD40L характерны для медленного и слабого противовирусного ответа [15], а высокие — ассоциированы с тромбозом и увеличением степени тяжести течения COVID-19 [16]. Согласно настоящим данным в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 и у больных с летальным исходом определены низкие уровни sCD40L, что отражает глубину нарушений иммуногенеза, способствующих развитию септических осложнений. Следует отметить, что достоверных различий в уровнях sCD40L у больных COVID-19 с коморбидной патологией и без сопутствующих заболеваний получить не удалось.

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень хемокина CX3CL1 не показал достоверных различий у пациентов в группах сравнения. Однако с учетом его прямой связи с тромбозами при инфекционных и онкологических заболеваниях следует продолжить исследование его роли у больных COVID-19 с широким диапазоном коморбидных патологий [25].

Таким образом, в исследовании получены достоверные данные, подтверждающие важную роль сигнальных биомаркеров в развитии тяжелых форм и летальных исходов COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. Дальнейшее изучение роли сигнальных биомаркеров в группах пациентов с COVID-19 и различными формами коморбидной патологии позволит разработать дополнительные персонализированные подходы в стратегии ведения данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. SARS-CoV-2 активирует продукцию целого ряда сигнальных биомаркеров, играющих важную роль в особенностях течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией.

2. У пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, болезнями сосудов, цереброваскулярной болезнью и хронической болезнью почек установлена прямая связь течения заболевания с низким уровнем биомаркера MDC. При этом продукция CXCL-10 и VEGF у пациентов с патологией органов дыхания значимо снижается по сравнению с показателем в группе больных без заболеваний органов дыхания.
3. Уровни MDC и sCD40L могут стать дополнительными прогностическими биомаркерами течения и исхода COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках проекта Санкт-Петербургского государственного университета ID 94029859.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: *С.В. Мосенко, О.С. Попов, О.П. Мамаева* — сбор и обработка

материала, написание текста; *С.В. Апалько, Н.Н. Сушенцева* — обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста; *А.Ю. Анисенкова, С.Г. Щербак, А.М. Сарана, В.И. Мазуров* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.

**Этическое утверждение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской больницы № 40 (протокол № 171 от 18.05.2020).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study has been supported by the project of Saint Petersburg State University ID 94029859.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contributions.** Thereby, all the authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication).

Personal contribution of the authors: *O.S. Popov, O.P. Mamaeva, S.V. Mosenko* — collecting and processing the material, writing the text; *A.Yu. Anisenkova, S.V. Apalko, N.N. Sushentseva* — literature review, collecting and processing the material, writing the text; *V.I. Mazurov, A.M. Sarana, S.G. Shcherbak* — concept and design of the study, collecting and processing the material, writing and editing the main part of the text.

**Ethics approval.** The study has been approved by the local Ethics Committee of the City Hospital No. 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg (protocol No. 171 of 18.05.2020).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patidar S., Mahor D., Dubey A. et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID-19 patients // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2023. Vol. 14, No. 5. P. 1944–1950. DOI: 10.31838/jcdr.2023.14.05.262
2. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview // *Clin. Exp. Med.* 2023. Vol. 23, No. 2. P. 313–331. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4
3. Müller-Wieland D., Marx N., Dreher M. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2022. Vol. 130, No. 3. P. 178–189. DOI: 10.1055/a-1269-1405
4. Santra D., Banerjee A., De S.K. et al. Relation of ACE2 with comorbidity factors in SARS-CoV-2 pathogenicity // *Comp. Clin. Path.* 2023. Vol. 32, No. 2. P. 179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9
5. Luo S., Zhang X., Xiao X. et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No. 7. P. 6511. DOI: 10.3390/ijms24076511
6. Rief M., Eichinger M., West D. et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, No. 1. P. 11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3
7. Singh P., Bhaskar Y., Verma P. et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis // *Front. Public Health.* 2023. Vol. 10. P. 1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312
8. Ali A.S., Sheikh D., Chandler T.R. et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia // *Chest.* 2023. Vol. 163, No. 5. P. 1051–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013
9. Candel F.J., Barreiro P., Salavert M. et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2 // *Viruses.* 2023. Vol. 15, No. 7. P. 1449. DOI: 10.3390/v15071449
10. Camacho Moll M.E., Mata Tijerina V.L., Silva Ramírez B. et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a Mexican population: a retrospective multi-hospital study // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, No. 7. P. 2676. DOI: 10.3390/jcm12072676
11. Kovarik J.J., Kämpf A.K., Gasser F. et al. Identification of immune activation markers in the early onset of COVID-19 Infection // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 651484. DOI: 10.3389/fcimb.2021.651484
12. Moraes C.R.P., Borba-Junior I.T., De Lima F. et al. Association of Ang/Tie2 pathway mediators with endothelial barrier integrity and disease severity in COVID-19 // *Front. Physiol.* 2023. Vol. 14. P. 1113968. DOI: 10.3389/fphys.2023.1113968

13. Al-Tamimi A.O., Yusuf A.M., Jayakumar M.N. et al. SARS-CoV-2 infection induces soluble platelet activation markers and PAI-1 in the early moderate stage of COVID-19 // *Int. J. Lab. Hematol.* 2022. Vol. 44, No. 4. P. 712–721. DOI: 10.1111/ijlh.13829
14. Dechamps M., De Poortere J., Martin M. et al. Inflammation-induced coagulopathy substantially differs between COVID-19 and septic shock: a prospective observational study // *Front. Med. (Lausanne)*. 2022. Vol. 8. P. 780750. DOI: 10.3389/fmed.2021.780750
15. Sasson J.M., Campo J.J., Carpenter R.M. et al. Diverse humoral immune responses in younger and older adult COVID-19 patients // *mBio*. 2021. Vol. 12, No. 3. P. e0122921. DOI: 10.1128/mBio.01229-21
16. Patterson B.K., Guevara-Coto J., Yogendra R. et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 700782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.700782
17. Hamzeh-Cognasse H., Mansour A., Reizine F. et al. Platelet-derived sCD40L: specific inflammatory marker for early-stage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Virology*. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 211. DOI: 10.1186/s12985-021-01680-3
18. Lev S., Gottesman T., Levin G.S. et al. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19 // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 1. P. e0245296. DOI: 10.1371/journal.pone.0245296
19. Rizzi M., Costanzo M., Tonello S. et al. Prognostic markers in hospitalized COVID-19 patients: the role of IP-10 and C-reactive protein // *Dis. Markers*. 2022. Vol. 2022. P. 3528312. DOI: 10.1155/2022/3528312
20. Bunprakob S., Hemachudha P., Ruchisrisarod C. et al. IP-10 and complement activation as friend or foe in COVID-19 // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2022. Vol. 36. P. 3946320221096202. DOI: 10.1177/03946320221096202
21. Tegethoff S.A., Danziger G., Kühn D. et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein 10, and C-reactive protein in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. Vol. 122. P. 178–187. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.051
22. Salton F., Confalonieri P., Campisciano G. et al. Cytokine profiles as potential prognostic and therapeutic markers in SARS-CoV-2-induced ARDS // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, No. 11. P. 2951. DOI: 10.3390/jcm11112951
23. Rivas-Fuentes S., Julián Valdés V., Espinosa B. et al. Could SARS-CoV-2 blocking of ACE2 in endothelial cells result in upregulation of CX3CL1, promoting thrombosis in COVID-19 patients? // *Med. Hypotheses*. 2021. Vol. 151. P. 110570. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110570
24. Tong M., Yan X., Jiang Y. et al. Endothelial biomarkers in patients recovered from COVID-19 one year after hospital discharge: a cross-sectional study // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2022. Vol. 14, No. 1. P. e2022033. DOI: 10.4084/MJHID.2022.033
25. De Winter F.H.R., Hotterbeekx A., Huizing M.T. et al. Blood cytokine analysis suggests that SARS-CoV-2 infection results in a sustained tumour promoting environment in cancer patients // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 22. P. 5718. DOI: 10.3390/cancers13225718
26. Agresti N., Lalezari J.P., Amodeo P.P. et al. Disruption of CCR5 signaling to treat COVID-19-associated cytokine storm: Case series of four critically ill patients treated with leronlimab // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. Vol. 4. P. 100083. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100083
27. Rapp M., Wintergerst M.W.M., Kunz W.G. et al. CCL22 controls immunity by promoting regulatory T cell communication with dendritic cells in lymph nodes // *J. Exp. Med.* 2019. Vol. 216, No. 5. P. 1170–1181. DOI: 10.1084/jem.20170277
28. Chatterjee S., Datey A., Sengupta S. et al. Clinical, virological, immunological, and genomic characterization of asymptomatic and symptomatic cases with SARS-CoV-2 infection in India // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 725035. DOI: 10.3389/fcimb.2021.725035
29. Krysko O., Kondakova E., Vershinina O. et al. Artificial intelligence predicts severity of COVID-19 based on correlation of exaggerated monocyte activation, excessive organ damage and hyperinflammatory syndrome: a prospective clinical study // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 715072. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715072
30. Ling L., Chen Z., Lui G. et al. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 763292. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763292
31. Sauty A., Dziejman M., Taha R.A. et al. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162, No. 6. P. 3549–3558. DOI: 10.4049/jimmunol.162.6.3549
32. Laing A.G., Lorenc A., Del Molino Del Barrio I. et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, No. 10. P. 1623–1635. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6
33. Luo J., Chen Y.L., Chen W. et al. Pre-existing asthma as a comorbidity does not modify cytokine responses and severity of COVID-19 // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021. Vol. 17, No. 1. P. 67. DOI: 10.1186/s13223-021-00569-8

## REFERENCES

1. Patidar S, Mahor D, Dubey A, et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID-19 patients. *J Cardiovasc Dis Res.* 2023;14(5):1944–1950. DOI: 10.31838/jcdr.2023.14.05.262
2. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med.* 2023;23(2):313–331. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4
3. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130(3):178–189. DOI: 10.1055/a-1269-1405
4. Santra D, Banerjee A, De SK, et al. Relation of ACE2 with comorbidity factors in SARS-CoV-2 pathogenicity. *Comp Clin Path.* 2023;32(2):179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9
5. Luo S, Zhang X, Xiao X, et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6511. DOI: 10.3390/ijms24076511
6. Rief M, Eichinger M, West D, et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory

- distress syndrome: a cross sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3
7. Singh P, Bhaskar Y, Verma P, et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis. *Front Public Health.* 2023;10:1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312
8. Ali AS, Sheikh D, Chandler TR, et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. *Chest.* 2023;163(5):1051–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013
9. Candel FJ, Barreiro P, Salavert M, et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2. *Viruses.* 2023;15(7):1449. DOI: 10.3390/v15071449
10. Camacho Moll ME, Mata Tijerina VL, Silva Ramírez B, et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a Mexican population: a retrospective multi-hospital study. *J Clin Med.* 2023;12(7):2676. DOI: 10.3390/jcm12072676
11. Kovarik JJ, Kämpf AK, Gasser F, et al. Identification of immune activation markers in the early onset of COVID-19 infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:651484. DOI: 10.3389/fcimb.2021.651484
12. Moraes CRP, Borba-Junior IT, De Lima F, et al. Association of Ang/Tie2 pathway mediators with endothelial barrier integrity and disease severity in COVID-19. *Front Physiol.* 2023;14:1113968. DOI: 10.3389/fphys.2023.1113968
13. Al-Tamimi AO, Yusuf AM, Jayakumar MN, et al. SARS-CoV-2 infection induces soluble platelet activation markers and PAI-1 in the early moderate stage of COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(4):712–721. DOI: 10.1111/ijlh.13829
14. Dechamps M, De Poortere J, Martin M, et al. Inflammation-induced coagulopathy substantially differs between COVID-19 and septic shock: a prospective observational study. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:780750. DOI: 10.3389/fmed.2021.780750
15. Sasson JM, Campo JJ, Carpenter RM, et al. Diverse humoral immune responses in younger and older adult COVID-19 patients. *mBio.* 2021;12(3):e0122921. DOI: 10.1128/mBio.01229-21
16. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Front Immunol.* 2021;12:700782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.700782
17. Hamzeh-Cognasse H, Mansour A, Reizine F, et al. Platelet-derived sCD40L: specific inflammatory marker for early-stage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Virol J.* 2021;18(1):211. DOI: 10.1186/s12985-021-01680-3
18. Lev S, Gottesman T, Levin GS, et al. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245296. DOI: 10.1371/journal.pone.0245296
19. Rizzi M, Costanzo M, Tonello S, et al. Prognostic markers in hospitalized COVID-19 patients: the role of IP-10 and C-reactive protein. *Dis Markers.* 2022;2022:3528312. DOI: 10.1155/2022/3528312
20. Bunprakob S, Hemachudha P, Ruchisrisarod C, et al. IP-10 and complement activation as friend or foe in COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022;36:3946320221096202. DOI: 10.1177/03946320221096202
21. Tegethoff SA, Danziger G, Kühn D, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand, interferon gamma-induced protein 10, and C-reactive protein in predicting the progression of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2022;122:178–187. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.051
22. Salton F, Confalonieri P, Campisciano G, et al. Cytokine profiles as potential prognostic and therapeutic markers in SARS-CoV-2-induced ARDS. *J Clin Med.* 2022;11(11):2951. DOI: 10.3390/jcm11112951
23. Rivas-Fuentes S, Julián Valdés V, Espinosa B, et al. Could SARS-CoV-2 blocking of ACE2 in endothelial cells result in upregulation of CX3CL1, promoting thrombosis in COVID-19 patients? *Med Hypotheses.* 2021;151:110570. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110570
24. Tong M, Yan X, Jiang Y, et al. Endothelial biomarkers in patients recovered from COVID-19 one year after hospital discharge: a cross-sectional study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022033. DOI: 10.4084/MJHID.2022.033
25. De Winter FHR, Hotterbeekx A, Huizing MT, et al. Blood cytokine analysis suggests that SARS-CoV-2 infection results in a sustained tumour promoting environment in cancer patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):5718. DOI: 10.3390/cancers13225718
26. Agresti N, Lalezari JP, Amodeo PP, et al. Disruption of CCR5 signaling to treat COVID-19-associated cytokine storm: Case series of four critically ill patients treated with leronlimab. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100083. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100083
27. Rapp M, Wintergerst MWM, Kunz WG, et al. CCL22 controls immunity by promoting regulatory T cell communication with dendritic cells in lymph nodes. *J Exp Med.* 2019;216(5):1170–1181. DOI: 10.1084/jem.20170277
28. Chatterjee S, Datey A, Sengupta S, et al. Clinical, virological, immunological, and genomic characterization of asymptomatic and symptomatic cases with SARS-CoV-2 infection in India. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:725035. DOI: 10.3389/fcimb.2021.725035
29. Krysko O, Kondakova E, Vershina O, et al. Artificial intelligence predicts severity of COVID-19 based on correlation of exaggerated monocyte activation, excessive organ damage and hyperinflammatory syndrome: a prospective clinical study. *Front Immunol.* 2021;12:715072. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715072
30. Ling L, Chen Z, Lui G, et al. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:763292. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763292
31. Sauty A, Dziejman M, Taha RA et al. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells. *J Immunol.* 1999;162(6):3549–3558. DOI: 10.4049/jimmunol.162.6.3549
32. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26(10):1623–1635. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6
33. Luo J, Chen YL, Chen W, et al. Pre-existing asthma as a comorbidity does not modify cytokine responses and severity of COVID-19. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):67. DOI: 10.1186/s13223-021-00569-8

## ОБ АВТОРАХ

\* **Анна Юрьевна Анисенкова**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,  
г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9;  
ORCID: 0000-0001-5642-621X;  
eLibrary SPIN: 4476-5192;  
e-mail: anna\_anisenkova@list.ru

**Вадим Иванович Мазуров**, д-р мед наук, профессор,  
академик РАН, заслуженный деятель науки  
Российской Федерации;  
ORCID: 0000-0002-0797-2051;  
eLibrary SPIN: 6823-5482;  
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

**Светлана Вячеславовна Апалько**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0002-3853-4185;  
eLibrary SPIN: 7053-2507;  
e-mail: Svetlana.apalko@gmail.com

**Олег Сергеевич Попов**;  
ORCID: 0000-0003-1778-0165;  
eLibrary SPIN: 5220-9174;  
e-mail: ospopov@outlook.com

**Наталья Николаевна Сушенцева**;  
ORCID: 0000-0002-5100-5229;  
eLibrary SPIN: 5187-2286;  
e-mail: natalia@sushentseva.ru

**Ольга Петровна Мамаева**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-4722-6950;  
e-mail: mopetrovna@gmail.com

**Сергей Викторович Мосенко**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-1357-4324;  
eLibrary SPIN: 9543-8506;  
e-mail: s.mosenko@spbu.ru

**Андрей Михайлович Сарана**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Сергей Григорьевич Щербак**, д-р мед наук, профессор,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru

## AUTHORS INFO

\* **Anna Yu. Anisenkova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
address: 9 Borisova St., Sestroretsk,  
Saint Petersburg, 197706 Russia;  
ORCID: 0000-0001-5642-621X;  
eLibrary SPIN: 4476-5192;  
e-mail: anna\_anisenkova@list.ru

**Vadim I. Mazurov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Academician of the RAS,  
Honored Scientist of the Russian Federation;  
ORCID: 0000-0002-0797-2051;  
eLibrary SPIN: 6823-5482;  
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

**Svetlana V. Apalko**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: 0000-0002-3853-4185;  
eLibrary SPIN: 7053-2507;  
e-mail: Svetlana.apalko@gmail.com

**Oleg S. Popov**, MD;  
ORCID: 0000-0003-1778-0165;  
eLibrary SPIN: 5220-9174;  
e-mail: ospopov@outlook.com

**Natalya N. Sushentseva**, MD;  
ORCID: 0000-0002-5100-5229;  
eLibrary SPIN: 5187-2286;  
e-mail: natalia@sushentseva.ru

**Olga P. Mamaeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0002-4722-6950;  
e-mail: mopetrovna@gmail.com

**Sergei V. Mosenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-1357-4324;  
eLibrary SPIN: 9543-8506;  
e-mail: s.mosenko@spbu.ru

**Andrei M. Sarana**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0003-3198-8990;  
eLibrary SPIN: 7922-2751;  
e-mail: asarana@mail.ru

**Sergey G. Shcherbak**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Honored Scientist of the Russian Federation;  
ORCID: 0000-0001-5036-1259;  
eLibrary SPIN: 1537-9822;  
e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author