

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
Волинський національний університет імені Лесі Українки  
Кафедра фізіології людини і тварин

ДАВИДЕНКО Дмитро Юрійович

## **БІОМАРКЕРИ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ**

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітня програма: Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник:

Мотузюк Олександр Петрович,

кандидат біологічних наук, доцент

кафедри фізіології людини і тварин

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол №\_\_

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від \_\_\_\_\_ 2023 р.

Завідувачка кафедри \_\_\_\_\_

**ЛУЦЬК – 2023**

## ЗМІСТ

Вступ.....	6
Розділ 1. Огляд літератури.....	9
1.1. Загальна характеристика коронавірусної інфекції.....	9
1.2. Загальні відомості про постковідний синдром.....	12
1.3. Біомаркери постковідного синдрому .....	19
Розділ 2. Методика і контингент дослідження .....	24
2.1. Контингент та схема дослідження.....	24
2.2. Методи дослідження .....	26
2.3. Методи визначення гематологічних показників .....	26
2.3.1. Методика визначення кількості тромбоцитів.....	27
2.3.2. Методика визначення кількості лейкоцитів .....	28
2.3.3. Методика визначення кількості лімфоцитів.....	29
2.3.4. Методика дослідження швидкості осідання еритроцитів .....	30
2.4. Методики визначення біохімічних показників .....	31
2.4.1. Методика визначення С-реактивного білка (СРБ).....	31
2.4.2. Методика визначення лактатдегідрогенази (ЛДГ) .....	33
2.4.3. Методика визначення рівня феритину .....	34
2.5. Методика визначення показників коагулограми.....	35
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення.....	38
3.1. Характеристика гематологічних показниках у пацієнтів із постковідним синдромом.....	38
3.1.1. Зміна рівня тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом .....	39
3.1.2. Зміна рівня лейкоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом .....	40
3.1.3. Зміна рівня лімфоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом .....	42
3.1.4. Зміна рівня ШОЕ у пацієнтів із постковідним синдромом .....	43
3.2. Характеристика біохімічних показниках у пацієнтів із постковідним синдромом .....	45
3.2.1. Зміна рівня СРБ у пацієнтів із постковідним синдромом .....	45
3.2.2. Зміна рівня ЛДГ у пацієнтів із постковідним синдромом.....	47
3.2.3. Зміна рівня феритину у пацієнтів із постковідним синдромом.....	49

3.3. Характеристика показників коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом .....	51
3.2.3. Зміна рівня АЧТЧ у пацієнтів із постковідним синдромом.....	52
3.3.2. Зміна рівня протромбінового часу у пацієнтів із постковідним синдромом.....	54
3.3.3. Зміна рівня Д-димеру у пацієнтів із постковідним синдромом.....	56
3.3.4. Зміна рівня фібриногену у пацієнтів із постковідним синдромом.....	58
Висновки.....	60
Список використаних джерел.....	61

## АНОТАЦІЯ

**Давиденко Д. Ю. Біомаркери постковідного синдрому.**

**Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр». – Луцьк, 2023. – 70 с.**

В роботі було досліджено гематологічні, біохімічні біомаркери, а також показники коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом віком від 24 до 80 років обох статей, з різним статусом вакцинації від коронавірусної інфекції.

Дослідження проводилися за допомогою визначення лабораторних показників, призначених для оцінки гематологічних, біохімічних та гемостазіологічних маркерів.

Було визначено, що у пацієнтів із постковідним синдромом показники гематологічної панелі (тромбоцити, лейкоцити, лімфоцити, ШОЕ) варіюються в діапазоні норми. Біохімічні показники такі як ЛДГ та феритин, коливаються в межах норми. Проте, СРБ перевищує норму в декілька разів, що свідчить про наявність запальних процесів у цих пацієнтів. Показники системи гемостазу (АЧТЧ, ПЧ, Д-димер, фібриноген) перевищують допустимі значення, що свідчить про значний вплив постковідного синдрому на цю систему.

Рівні біологічних маркерів у вакцинованих та невакцинованих пацієнтів, коливаються у різних діапазонах. Проте, рівні Д-димеру у вакцинованих пацієнтів дещо нижчі, аніж у пацієнтів без вакцинації. Це дозволяє зробити припущення про те, що вакцинація, ймовірно, полегшує перебіг захворювання.

**Ключові слова:** біомаркери, постковідний синдром, COVID-19.

## SUMMARY

**Davydenko D. Biomarkers of post-covid syndrome.**

**Work to obtain the educational level "Master". - Lutsk, 2023. - 70 p.**

The study investigated hematological, biochemical biomarkers, and coagulogram indicators in patients with post-COVID syndrome aged 24 to 80 years of both genders, with varying vaccination status against coronavirus infection. The research was conducted by assessing laboratory parameters designed to evaluate hematological, biochemical, and hemostasiological markers.

It was determined that in patients with post-COVID syndrome, hematological panel indicators (platelets, leukocytes, lymphocytes, ESR) varied within the normal range. Biochemical markers such as LDH and ferritin fluctuated within normal limits. However, CRP exceeded the norm several times, indicating the presence of inflammatory processes in these patients. Hemostatic system indicators (aPTT, PT, D-dimer, fibrinogen) exceeded permissible values, suggesting a significant impact of post-COVID syndrome on this system.

The levels of biological markers in vaccinated and unvaccinated patients varied in different ranges. However, D-dimer levels in vaccinated patients were somewhat lower than in those without vaccination. This allows for the assumption that vaccination may potentially alleviate the course of the disease.

**Key words:** biomarkers, Long Covid, post covid syndrome, COVID-19.

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Постковідний синдром, що виникає після перенесеного COVID-19, став об'єктом зростаючого інтересу для науковців і медичних фахівців. Одним з ключових аспектів дослідження в цьому контексті є виявлення біомаркерів, які вказують на наявність та важкість перебігу постковідного синдрому.

Дослідження біомаркерів постковідного синдрому є важливим етапом для розуміння його патофізіології та розроблення ефективних стратегій лікування. Визначення конкретних лабораторних показників може допомогти у вчасному виявленні та класифікації хворих, а також визначенні індивідуальних підходів до лікування.

Встановлення біомаркерів постковідного синдрому сприятиме розробці точних методів діагностики, що є критичним для ефективного ведення пацієнтів. Це може включати не лише лабораторні тести, але і застосування сучасних образних методів для визначення структурних та функціональних змін у різних органах.

Біомаркери також можуть мати прогностичний характер, допомагаючи визначити ризик розвитку ускладнень та визначити стратегії ранньої профілактики. Це забезпечить можливість індивідуалізації підходів до лікування та попередження хронічних наслідків.

Дослідження біомаркерів може виявити конкретні біологічні маркери для лікування постковідного синдрому. Це відкриє нові перспективи для розробки цілеспрямованих терапій, спрямованих на корекцію молекулярних порушень, що лежать в основі синдрому.

Дослідження біомаркерів постковідного синдрому має величезний потенціал для покращення діагностики, прогнозу та лікування цього стану. Враховуючи комплексність його клінічного обличчя, виявлення конкретних молекулярних ознак стане важливим кроком для забезпечення оптимального ведення пацієнтів із постковідним синдромом.

**Мета дослідження:** вивчення потенційних біомаркерів постковідного синдрому для розроблення точних методів діагностики та прогнозу перебігу синдрому, що визначатимуть ефективні підходи до ведення пацієнтів із цим станом.

Відповідно до мети були поставлені такі **завдання:**

- описати зміни в гематологічних показниках у пацієнтів із постковідним синдромом;
- описати зміни в біохімічних показниках у пацієнтів із постковідним синдромом;
- оцінити зміни коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом;
- оцінити вплив вакцинації на аналізовані показники у пацієнтів із постковідним синдромом.

**Предмет дослідження:** пацієнти, що перенесли COVID-19 і у яких розвинувся постковідний синдром віком від 24 до 80 років.

**Об'єкт дослідження:** біомаркери, пов'язані з постковідним синдромом, які виявляються у фізіологічних, біохімічних та молекулярних змінах після перенесення COVID-19.

**Методи дослідження:** спектр деяких лабораторних досліджень, що спрямовані на діагностику запальних процесів та визначення порушень з боку системи гемостазу. Методи пов'язують в собі лабораторні показники загального аналізу крові виконаного з допомогою мануальних та автоматичних методів, біохімічного аналізу крові та коагулограми, що виконані з допомогою біохімічного аналізу крові мануальними та напівавтоматичним методами.

**Наукова новизна.** У роботі здійснено аналіз біомаркерів у пацієнтів із постковідним синдромом. Зокрема, проаналізовано показники гематологічних, біохімічних показників та коагулограми. Проаналізовано можливі причини таких змін. Отримані результати суттєво доповняють відомості щодо правильної

послідовності виконання різних видів лабораторних досліджень спрямованих на діагностику стану пацієнтів із постковідним синдромом. Дані, отримані в результаті проведення даного експерименту, можуть бути використані лабораторними діагностами та лікарями в діагностиці та лікуванні пацієнтів із постковідним синдромом.

**Практичне значення:** проведені лабораторні дослідження можуть слугувати підґрунтям для покращення діагностики та лікування пацієнтів із постковідним синдромом.



# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Загальна характеристика коронавірусної інфекції

**Коронавірусна інфекція, або COVID-19** – вірусне захворювання, що викликаний одноланцюговим РНК-вмісним вірусом. Вірус, що спричинив серйозну пандемію зі значною захворюваністю та смертністю в усьому світі.

31 грудня 2019 року в місті Ухань, провінції Хубей, Китай, було зафіксовано випадок пневмонії із невідомою етіологією. Пізніше, було встановлено, що це перший випадок зараження невідомим вірусом [78].

Новий вірус отримав тимчасову назву 2019-nCoV, а згодом Міжнародний комітет з таксономії вірусів відніс вірус до групи коронавірусів та дав назву SARS-CoV-2. Отже, SARS-CoV-2 належить до родини Coronaviridae, роду Betacoronavirus, підроду Sarbecovirus. Спалах вперше почався в Ухані, Китай, але випадки інфікування були виявлені в багатьох країнах Східної та Південно-Східної Азії, США, Австралії, на Близькому Сході та в Європі [21].

11 березня 2020 року ВООЗ оголосила про початок пандемії через COVID-19.

Станом на 18 жовтня 2023 року було зафіксовано приблизно 771 407 825 підтверджених випадків COVID-19, що призвело до 6 972 152 смертей [76].

У пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, може виявлятися широкий спектр симптомів, починаючи від легких до важких. Лихоманка, кашель і задишка є найпоширенішими симптомами, про які повідомляють у 83, 82 і 31% пацієнтів [75]. У тих хворих, у яких розвивається пневмонія, на обстеженні органів грудної клітки за допомогою флюорографії спостерігаються множинні крапчасті плями та матове помутніння [75, 81].

Стан пацієнтів, у яких розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, може швидко погіршуватися й вони можуть померти від поліорганної недостатності [75]. У близько 2–10% пацієнтів із COVID-19 виявлялися симптоми порушення роботи шлунково-кишкового тракту, такі як блювота, діарея та біль у животі. У 10% пацієнтів розвитку лихоманки та респіраторних симптомів передували діарея та нудота. Також було встановлено, що типи та тяжкість симптомів COVID-19 також залежать від варіанту інфекції SARS-CoV-2 [75].

Донині точний механізм передачі SARS-CoV-2 до кінця не вивчений. Передача від людини до людини повітряно-крапельним шляхом є основним шляхом передачі вірусу серед сприйнятливої групи населення. Не можна виключати передачу безсимптомними носіями. Насправді повідомлялося, що безсимптомний член сім'ї, який приїхав із епідемічного центру в Ухані, швидше за все, відповідальний за сімейний кластер пневмонії COVID-19, коли він повернувся додому. Оскільки, результат полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) був позитивним на SARS-CoV-2, але комп'ютерна томографія грудної клітини не показала значних змін [11].

Період інкубаційного періоду інфекції SARS-CoV-2 є ключовим для впровадження заходів контролю та нагляду. Було підраховано, що середній інкубаційний період становить 5,1 дня, а у 97,5% інфікованих суб'єктів симптоми з'являються впродовж 11,5 днів після інфікування. Виходячи з цих оцінок, можна припустити, що у 101 із 10 000 випадків симптоми з'являться після 14 днів обсервації або карантину [49]. Ці оцінки узгоджуються з оцінками інших досліджень, які повідомляли про середній інкубаційний період 6,4 дня, коливаючись від 2,1 до 11,1 дня [10] або 5,2 дня, з 95-м перцентилем розподілу на 12,5 дні [52]. Таким чином, після контакту з ймовірно інфікованим або підтвердженим випадком SARSCoV-2 рекомендується 14-денний моніторинг з проконтактуваним пацієнтом [21].

Підтвердження випадків підозри на інфекцію SARS-CoV-2 здійснюється шляхом виявлення унікальних вірусних послідовностей за допомогою тестів ампліфікації нуклеїнових кислот, таких як полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі із зворотною транскрипцією (rRT-PCR). Одразу після того, як 7 січня 2020 року органи охорони здоров'я Китаю повідомили, що спалах пневмонії в Ухані був спричинений новим коронавірусом, європейська мережа академічних і державних лабораторій розробила протокол rRT-PCR на основі порівняння та узгодження раніше доступні послідовності генома SARS-CoV і пов'язаного з коронавірусом кажана (MERS-CoV), а також п'яти інших послідовностей, які було отримано від нового коронавірусу, які надала китайська влада [23].

Провівши філогенетичний аналіз геномів SARS-CoV-2 показав, що новий коронавірус, відповідальний за спалах пневмонії в Ухані, Китай, належить до роду Betacoronavirus, підроду Sarbecovirus [56]. У межах роду Betacoronavirus 2019-nCov (SARSCoV-2) віддалений від SARS-CoV (приблизно 79% ідентичності) та MERS-CoV (приблизно 50% ідентичності), відповідальних за епідемії 2002–2003 [61] та 2012 [80] років. , відповідно, але тісно пов'язані (88% ідентичності) з двома коронавірусами, подібними до кажанів (SARS), bat-SL-CoVZC45 і bat-SLCoVZXC21 [56].

Незважаючи на те, що під час філогенетичного дослідження встановили подібність нового коронавірусу із іншими вірусами роду Betacoronavirus, чітке походження вірусу досі нез'ясовано; однак геномний аналіз показує, що SARS-CoV-2 найбільше пов'язаний з вірусами, раніше ідентифікованими у кажанів. Цілком ймовірно, що до того, як вірус почав уражати людей, існували й інші проміжні шляхи передачі вірусу від тварин. Також, припускали, що вірус міг передаватися через змії. Однак доказів про те, що змії виступають в якості посередника передачі вірусу, не існує.

Вчені, використовуючи 74 загальнодоступні геноми нового коронавірусу (nCoV), дослідили генетичне різноманіття, щоб зробити

висновок про дату виявлення спільного предка та швидкість поширення. Висока схожість геномів свідчить про те, що вони мають спільного предка. В іншому випадку ми очікували б більшої кількості відмінностей між зразками. Перехід від кажанів до людей, швидше за все, відбувся наприкінці листопада або на початку грудня 2019 року (25 листопада 2019 року; 95% HPD: 28 вересня 2019 року; 21 грудня 2019 року). Попередні дослідження споріднених коронавірусів показують, що ці віруси накопичують від 1 до 3 змін у своєму геномі на місяць (швидкість від  $3 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-3}$  на сайт на рік). Калібрування молекулярного годинника оцінило швидкість еволюції повних геномних послідовностей SARS-CoV-2 у  $6,58 \times 10^{-3}$  заміни на сайт на рік (95% HPD: від  $5,2 \times 10^{-3}$  до  $8,1 \times 10^{-3}$ ) [21].

## **1.2. Загальні відомості про постковідний синдром**

Попри великі прямі та непрямі втрати життя, що супроводжуються значним згубним впливом COVID-19 на соціальні та фінансові сфери, випадки інфекції SARS-CoV-2, здається, поступово зменшувалися за рівнем важкості на рівні кожного пацієнта. Знання, які було накопичено, щодо патогенезу COVID-19 та клінічного досвіду, призвели до покращення догляду за пацієнтами, підвищення рівня колективного імунітету внаслідок одужання від природної інфекції або охоплення вакцинацією та зміни характеристик варіанту SARS-CoV-2, можливо, сприяли виникненню цього явища [50].

Не зважаючи на розробку нових та більш дієвих протоколів лікування, покращення догляду за хворими, масової імунізації та вироблення колективного імунітету, у близько 10% осіб, що мали важкий перебіг захворювання розвивається хронічне захворювання [50].

Зі збільшенням кількості пацієнтів, які вибувають із стаціонарних відділень після перебігу гострофазного COVID-19, з'являється все більше доказів стійких симптомів та потреби в подальших дослідженнях.

В перебігу коронавірусної інфекції виділяють три фази. Національний інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії - NICE (National Institute for Health and Care Excellence) виділив наступні три досить різні фази:

- Гострий COVID-19: ознаки і симптоми, що зберігаються до 4 тижнів.
- Тривалий симптомний COVID-19: ознаки і симптоми COVID-19, що зберігаються від 4 до 12 тижнів.
- Пост-COVID-19 синдром: ознаки і симптоми, що зберігаються під час або після інфекційного захворювання, що тривають більше 12 тижнів і не мають альтернативного діагнозу [60].

Незважаючи на різноманітність термінів та визначень, які використовуються, існує значне збігання між різними характеристиками постковідного синдрому, особливо в період часу, що перевищує 12 тижнів після первинної інфекції.

Пост-COVID-19 синдром – це збірний термін для позначення стійкості симптомів у тих, хто одужав від інфекції SARS-CoV-2.

У таблиці 1.1 було зібрано основні визначення, що стосуються даного захворювання, які запропонували різні установи чи організації.

**Таблиця 1.1**

Огляд визначень тривалого COVID [71].

<b>Джерело</b>	<b>Використані терміни</b>	<b>Визначення</b>
Всесвітня	Постковідний стан	Продовження або

<p>організація охорони здоров'я [76]</p>	<p>(Post-COVID condition) або тривалий COVID (long COVID).</p>	<p>розвиток нових симптомів через 3 місяці після початкової інфекції SARS-CoV-2 впродовж щонайменше 2 місяців без інших пояснень.</p>
<p>Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії [60]</p>	<p>Тривалий COVID (Long COVID), триваюча симптоматика COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19), постковід (post-COVID).</p>	<p>Тривалий COVID-19: ознаки та симптоми, які тривають (зберігаються) або розвиваються після гострої форми COVID-19. Він включає як поточну симптоматику COVID-19, так і пост-COVID.</p> <p>Триваючий симптоматичний COVID-19: ознаки та симптоми COVID-19, які тривають від 4 до 12 тижнів.</p> <p>Пост-COVID: ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19, тривають більше 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Цей діагноз</p>

		можна розглянути до 12 тижнів, поки також оцінюється можливість альтернативного основного захворювання.
Центри контролю та профілактики захворювань [17]	Тривалий COVID (Long COVID) або постковідний стан (post-COVID conditions).	Ознаки, симптоми та стани, які тривають або розвиваються (щонайменше через 4 тижні) після початкової інфекції COVID-19
Інститут Роберта Коха [64]	Тривалий COVID (Long COVID), постковідний стан (post-COVID condition) або постковідний синдром (post-COVID syndrome).	Довготермінові порушення здоров'я після інфекції SARS-CoV-2, які присутні після гострої фази хвороби понад чотири тижні.  Постковідний синдром: наявність симптомів впродовж принаймні 12 тижнів після гострої інфекції або симптоми, які з'являються знову після цього періоду та не можуть бути пояснені

		інакше.
Уряд Канади [32]	Постковідний стан (Post-COVID condition) або тривалий COVID (Long COVID).	Симптоми COVID-19 зберігаються більше 12 тижнів після інфікування.

Згідно визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я постковідний синдром характеризується різноманітністю постійних симптомів, які виражаються в численних ураженнях різних систем органів, включаючи дихальну, серцево-судинну, нервову та кістково-м'язову системи. Загальні симптоми можуть включати втому, задишку, запаморочення, біль у грудях, біль у суглобах та втрату смаку чи нюху тощо. Точні механізми, що лежать в основі даного синдрому, до кінця не вивчені, і стан може суттєво вплинути на якість життя та повсякденне функціонування людини. Постковідний синдром вимагає постійного медичного обстеження, лікування симптомів і підтримки, щоб допомогти людям одужати та відновити свій стан здоров'я до COVID [19,31,41].

Проаналізувавши систематичні огляди та мета аналізи, котрі були спрямовані на характеристику цього стану, було визначено найпоширеніші симптоми постковідного синдрому, до яких відносять: втому [30,35], задишку [54,58], кашель [14,44], артралгію [30,54], міалгію [5,44], порушення концентрації [5,37], слабкість [37,58], непереносимість навантажень [Alkodaymi MS], біль у грудній клітці [14,67], зниження якості життя [35,58,67], депресія [37], тривога [37], розлади сну [5,44], розлади серцебиття [5], аносмію [5,30], проблеми зі шкірою [35,44]. У деяких дослідженнях класифікацію симптомів постковідного синдрому було поділено на наступні



групи: легеневі/респіраторні [35,44], шлунково-кишкові [44,54], ураження опорно-рухового апарату [44,58], неврологічні [44,54], серцево-судинні [35,44] та розлади психічного здоров'я [54,58].

Однією із найбільш ранньо розпізнаваних ознак постковідного синдрому є дисфункція вегетативної нервової системи, стан з невідомим патогенезом, тривалістю та прогнозом, що проявляється ознаками дисрегуляції системних функцій, передовсім серцево-судинної вегетативної нервової системи, найбільш помітною постуральною ортостатичною тахікардією, неадекватна синусова тахікардія в спокої та непереносимість фізичного навантаження [44,35].

До груп ризику розвитку постковідного синдрому належать особи жіночої статі [37,59], люди літнього віку [14,59], пацієнти, які мають інші супутні захворювання та пацієнти із важким перебігом інфекції COVID-19 [14,59]. Та не зважаючи на основні групи ризику, постковідний синдром також фіксують у дітей, пацієнтів молодого віку та людей, які перенесли COVID-19 у легкій формі [59].

До початку пандемії COVID-19 більшість доказів зв'язку серцевої вегетативної нейропатії з гіршим серцево-судинним прогнозом і схильністю до небезпечних для життя серцевих аритмій були отримані в результаті спостережень за пацієнтами з цукровим діабетом (ЦД) [2]. Виходячи з цього, можна зробити висновки, що вегетативна дисфункція є основним рушієм серцево-судинних симптомів, що тривають під час постковідного синдрому [36], сприяючи підвищеному серцево-судинному ризику та гіршому прогнозу для постраждалих пацієнтів [79].

Різноманітність і гетерогенність клінічних проявів постковідного синдрому, а також їх неспецифічний характер, ускладнюють систематичне вивчення постковідного стану як єдиного синдрому. Тим не менш, цілком ймовірно, що існують групи або групи симптомів (а саме, центральні

неврологічні, кардіореспіраторні, системні/запальні та абдомінальні групи), які, швидше за все, вплинуть на окремих людей як на групу, а не як на сукупність хаотичних проявів, незалежних один від одного. Цікаво, що специфічні групи симптомів, мабуть, пов'язані з постковідним синдромом після інфікування різними варіантами SARS-CoV-2 [15]. Дане спостереження може відіграти важливу роль для розшифровки основних патогенетичних механізмів, які стимулюють розвиток постковідного синдрому.

Вчені у своєму дослідженні зазначили, що в процесі об'єднаного аналізу двох популяційних когорт вони встановили, що ризик виникнення постковідного синдрому у пацієнтів нижчий після зараження варіантом Оміврон і після вакцинації [51]. Наразі важко зрозуміти, чи є це спостереження насамперед наслідком зміненого природного перебігу інфекції, спричиненого варіантом Оміврон, чи просто помилково сприйняте з наслідками збільшення охоплення вакцинацією чи збільшенням поширеності повторних інфекцій та проривних інфекцій в період циркуляції варіанту Оміврон. [71].

Що стосується впливу попередньої імунізації, і хоча відповідні дані доступних досліджень не є однозначними, ризик виникнення постковідного синдрому після вакцинації, ймовірно, нижчий, ніж у невакцинованих осіб [6]. Вчені проаналізувавши випадкову вибірку дорослих пацієнтів у Великобританії виявили, що пацієнти, які отримали дві дози вакцини (на основі мРНК, аденовірусного вектора або комбінованої), мають на 41% нижчий ризик виникнення постковідного синдрому після інфікування, порівняно з тими, хто не отримав щеплення [8]. Проте, дані національної бази даних охорони здоров'я Департаменту у справах ветеранів США продемонстрували більш помірне зниження ризику на 15% [4]. Якщо зосередитися на попередженні специфічних симптомів, таких як запаморочення або біль у м'язах, спостережувані ефекти можуть мати більші масштаби [7]. Цікаво, що ефект вакцинації в осіб, у яких уже діагностовано

постковідний синдром, є різним: 61,9% повідомили про відсутність змін, 16,7% — про покращення, а 21,4% — про погіршення симптомів, що свідчить про те, що активна імунізація після внутрішньої інфекції не може бути узагальнена як стратегія вторинної профілактики серед уражених осіб [73]. Що стосується повторних інфекцій і тяжкості COVID-19, нещодавній мета-аналіз не виявив суттєвої різниці в клінічній картині та тяжкості інфекції між первинною інфекцією та повторною інфекцією [60]. Однак доступних даних щодо ризику постковідного синдрому після повторного зараження як у вакцинованих, так і невакцинованих осіб є мало, хоча наявні докази вказують на підвищення ризику виникнення цього синдрому після повторного інфікування [13].

### **1.3. Біомаркери постковідного синдрому**

Неоднорідність постковідного синдрому не дозволяє відрізнити цей синдром від інших захворювань за допомогою лабораторних тестів доволі складно. Панель маркерів може ефективно відрізнити хронічні випадки COVID-19 від інших і служити потенційними біомаркерами для раннього виявлення хронічного COVID-19.

Основна інформація про лабораторні маркери при гострофазному перебігу COVID-19, який передуює розвитку постковідного синдрому, охоплює біомаркери системного запалення, включаючи прозапальні цитокіни, хемокіни та білки комплементу, а також біомаркери пошкодження ендотелію та коагуляційних каскадів, включаючи маркери активації тромбоцитів і формування пасток екстракції нейтрофілів [3,70]. Зокрема, до основних лабораторних показників при постковідному синдромі належать: лімфопенія, ізольована або паралельна з підвищенням абсолютної кількості нейтрофілів; підвищені концентрації С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкінів (ІЛ-6 та ІЛ-2R); підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), Д-димеру, феритину, маркерів функції печінки та тропонінів [18]. Окрім підвищення Д-димеру, інші біомаркери аномалій коагуляції, такі як подовження протромбінового

часу (ПЧ) і активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), наявність тяжкої тромбоцитопенії та підвищення продуктів розпаду фібрину, можуть відображати небезпечне для життя дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) [26,46]. Усі ці біомаркери пов'язані з підвищеним ризиком погіршення захворювання, включаючи гострий інфаркт міокарда, венозну тромбоемболію та гострий ішемічний інсульт [3,28]. Натомість, венозні тромбоемболічні розлади, тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії не є основними характеристиками постковідного синдрому.

Вчені, провівши оцінку середньострокових (від 2 до 3 місяців) ефектів інфекції SARS-CoV-2 на пацієнтів, які виписалися з лікарні, повідомили про кореляцію між системними запальними біомаркерами (наприклад, СРБ, прокальцитонін та кількість нейтрофілів) з радіологічними аномаліями серця, печінки та нирок [39]. Підвищені рівні Д-димеру і СРБ, а також зниження лімфоцитів частіше зустрічаються у пацієнтів із постковідним синдромом, ніж у тих, хто повністю одужав [66]. З іншого боку, деякі дослідження показали відсутність кореляції між прозапальними біомаркерами (наприклад, СРБ, Д-димер, ІЛ-6, CD25, кількість нейтрофілів і лімфоцитів) із постковідним синдромом [16,46]. Такі відмінності можуть бути наслідком різних методів дослідження.

При первинному діагностичному обстеженні враховують те, що стійкі клінічні прояви належать до спектру постковідного синдрому, а не до основного захворювання. У таблиці 3.1 наведено загальні лабораторні та візуалізаційні діагностичні методи, які допомагають у встановленні етіології симптомів, а також виявленні супутніх патологій, а також дозволяють оцінити клінічні прояви й зникнення деяких ознак постковідного синдрому.

**Таблиця 3.1.**

Діагностичні (загальноклінічні, біохімічні, візуалізаційні) методи для моніторингу за пацієнтами із постковідним синдромом [71].

<b>Загальноклінічні обстеження</b>
------------------------------------

- Загальний аналіз крові із підрахунком
- Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
- Загальні біохімічні тести: глюкоза , HbA1c, сечовина , креатинін , електроліти (натрій , калій , кальцій , фосфат)
- Індeksi функції печінки: аспартатамінотрансфераза (АсАТ/АST), аланінамінотрансфераза (АЛаТ/АLТ), Гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ/γ-GT), Лужна фосфатаза (ЛФ/АLP), Креатинфосфокіназа (КФК/СРК), феритин, лактатдегідрогеназа (ЛДГ/LDH)
- Індeksi функції серця: тропонін, BNP або NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону)
- Індeksi функції щитоподібної залози: Тиреотропний гормон (ТТГ, TSH), Тироксин вільний (FT4)
  - Маркери коагуляції і фібринолізу: D- димер, фібриноген, протромбіновий час (ПЧ), Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
- Маркери запалення: С-реактивний білок (СРБ/СRР), інтерлейкін 6 (ІL-6)
  - Вітаміни: Вітамін D (25-гідроксикальциферол), вітамін В<sub>12</sub>
- Аутоантитіла і комплементи: ревматоїдний фактор (РФ/RF), Anti-CCP (антитіла до циклічного цитрулінового пептиду), Антинуклеарні антитіла (ANA), Екстраговані ядерні антигенні антитіла (ENA), Антикардіоліпінові антитіла (ACA), аутоантитіла проти центральний нервовий система антигени , С3, С4

#### **Візуалізаційні та функціональні тести**

- Комп'ютерна томографія грудної клітини з високою роздільною здатністю
  - Комп'ютерна томографія легеневої ангіограми
- Легеневі функціональні тести (спірометрія, дифузійна здатність, легеневі об'єми)
  - Пульсоксиметрія
  - Шестихвилинний тест ходьби (6MWT)
    - Електрокардіограма
    - Ультразвукова діагностика серця
  - Магнітно-резонансна томографія серця
  - Серцево-легеневий тест з навантаженням
    - Магнітний резонанс мозку

#### **Анкетування та клінічні тести**

- 10-хвилинний тест для виявлення ортостатичної непереносимості
  - Шкали диспное (mMRC, NYHA)
    - Анкета SBQ-LC
  - Опитувальники тривожності: BAI, HAM-A, GAD-7
  - Опитувальники депресії: BDI, HAM-D, PHQ-2,-9

### Деякі додаткові тести

- Кортизол/чотирихточковий тест на кортизол слини
  - IgG, IgA, IgM
- Тести функціонування природних клітин-кілерів
- Панелі для реактивованих вірусів герпесу (EBV, CMV, VZV, HHV-6)
  - РНК SARS-CoV-2 у калі або слизовій оболонці кишечника
    - Ендотелін-1 і ангіопоетин-2
- Гіперполяризований газовий магнітний резонанс легень

Окрім звичайних гематологічних, біохімічних, коагуляційних і запальних маркерів, включаючи СРБ і сироватковий феритин, діагностичну важливість для лікарів можуть мати також серцеві маркери, гормональні та вітамінні маркери, глікемічні індекси, такі як глюкоза або гемоглобін A1c, і визначення аутоантитіл. Ці лабораторні дослідження часто дають результати в межах норми у пацієнтів із постковідним синдромом; однак високі рівні деяких біомаркерів запалення можуть зберігатися довше [22,53]. Діагностичний підхід візуалізації важливий для оцінки наявності легеневого фіброзу за допомогою повторної комп'ютерної томографії грудної клітки; функції серця за допомогою ультразвукової діагностики серця; визначення неврологічних та когнітивних розладів при магнітно-резонансній томографії головного мозку тощо [66]. Важливо зазначити, що використання деяких діагностичні інструментів може допомогти при оцінці особливостей постковідного синдрому, наприклад валідований «Опитувальник навантаження симптомів для тривалого ковіду» (SBQ-LC), тести для вивчення ортостатичної непереносимості синдрому постуральної ортостатичної тахікардії (POTS), магнітно-резонансна томографія серця для серцево-судинних аномалій і залишкової патології, електрокардіограма із зображенням зі зміною комплексу QRS внаслідок змін роботи серця, тести легеневої функції тощо [40,43,60,69].

Проте, неоднорідність постковідного синдрому ускладнює можливість відрізнити цей синдром від інших захворювань за допомогою лабораторних

тестів. Панель маркерів може ефективно відрізнити хронічні випадки COVID-19 від інших і служити потенційними біомаркерами для раннього виявлення хронічного COVID. Тим не менш, більшість діагностичних інструментів для постковідного синдрому перебувають в стадії розробки (використання гіперполяризованого магнітного резонансу для виявлення аномалій легеневого газообміну, візуалізація для виявлення мікротромбів або нейропатії дрібних волокон тощо) [34], тоді як деякі інші тести також використовувалися у пацієнтів з синдромом хронічної втоми та дизавтономією, як-от визначення кортизолу в сироватці або слині, антитіл проти герпесвірусів, концентрації загального імуноглобуліну (IgG, IgA, IgM, IgG3), тест на функцію природних клітин-кілерів, тести на ортостатичну непереносимість тощо [12].

Через багатофакторну природу постковідного синдрому важливо зазначити, що не існує специфічних тестів, які можна було б використовувати для його діагностики. Власне тому клінічні ознаки, а також результати лабораторних досліджень і біомаркери не можуть бути безпечно віднесені до маркерів постковідного синдрому.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МЕТОДИКА ТА КОНТИНГЕНТ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### **2.1. Контингент та схема дослідження**

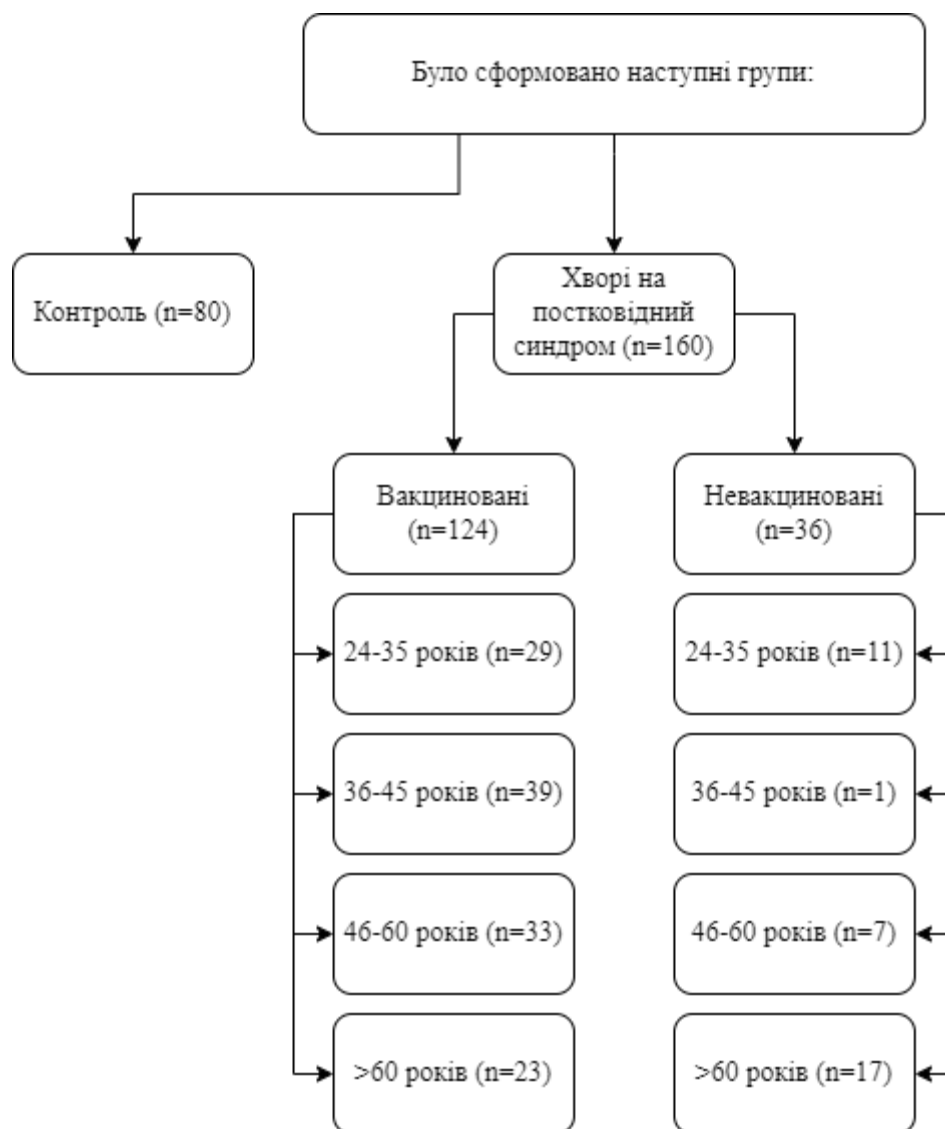
Дослідження проводилося під час проходження виробничої (клініко-діагностичної) практики на базі клініко-діагностичної лабораторії комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради у період з 3 липня 2023 року до 22 липня 2023 року.

У дослідженні взяли участь пацієнти у яких тривалість симптомів постковідного синдрому зберігалася більше 12 тижнів, також до уваги брався статус вакцинації цих пацієнтів.

Було сформовано вибірку для дослідження гематологічних та вибірку біохімічних показників і значень коагулограми. Додатково ці дві вибірки було поділено за статусом вакцинації від коронавірусної інфекції.

Було сформовано групу контролю (n=80) до якої увійшли здорові пацієнти, групу пацієнтів хворих на постковідний синдром (n=160), яку в свою чергу було розподілено за статусом: вакциновні (n=124) та невакциновані (n=36). Також пацієнтів розподілили за віковими ознаками: 24-35 років (n=40), 36-45 років (n=40), 46-60 років (n=40), >60 років (n=40).





**Рис. 2.1.** Схема розподілу досліджуваних груп.

Всі були ознайомлені з метою дослідження і дали добровільну згоду на участь у ньому.

Діагноз пацієнтів був поставлений сімейним лікарем, а за необхідності підтверджений профільним спеціалістом.

Всього в дослідженні взяли участь 160 осіб (83 особи чоловічої статі і 77 осіб жіночої статі) віком 24 від до 80 років.

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базі комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради упродовж періоду проходження практики (з 3 липня 2023 року по 22 липня 2023 року). При виконанні дослідження керувалися загальними

положеннями про порядок проведення дослідження за участі людини, а саме Гельсінської декларації щодо «Рекомендацій для лікарів з проведенням біомедичних досліджень людини» (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень (1964-2000рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біо-медицину (від 04.04.1997р.), та наказу МОЗ України номер 690 від 23.09.2009 р., про наявність інформованої згоди пацієнта про участь у досліджах.

## **2.2. Методи дослідження**

Усі пацієнти пройшли комплекс досліджень периферичної крові та її сироватки, що включало у себе дослідження наступних показників: тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), феритину, активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), Д-димеру, фібриногену.

## **2.3. Методи визначення гематологічних показників**

Визначення гематологічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом є критично важливою частиною медичної діагностики та лікування. Оскільки COVID-19 може викликати різноманітні впливи на організм, включаючи вплив на систему гемостазу, моніторинг лабораторних показників стає ключовим елементом для оцінки стану здоров'я пацієнта. Зміни в рівнях кровоутворюючих клітин, таких як лейкоцити, лімфоцити та тромбоцити, можуть служити індикаторами інфекції, запалення або інших ускладнень, пов'язаних із COVID-19. Детальне вивчення цих показників дозволяє медичним фахівцям вчасно виявляти та ефективно лікувати можливі ускладнення, підтримуючи оптимальний стан здоров'я пацієнта в контексті постковідного синдрому.

Для усіх лабораторних досліджень зазвичай використовується венозна кров, відібрана у спеціальну вакуумну пробірку із антикоагулянтом для

запобігання згортанню крові. Відібраний зразок крові має бути одразу досліджений або ж збережений при низькій температурі.

В сучасних умовах медичні лабораторії використовують автоматичні гематологічні аналізатори, які дозволяють визначати різні параметри швидко та з високою достовірністю. Позаяк, дослідження біологічного матеріалу відбувається без участі людського фактору. Проте, можуть виникати помилки на преаналітичному етапі. Наприклад, неправильне транспортування або ж зберігання, в обох випадках може відбутися лізис клітин, що спотворюватиме результати досліджень, а відповідно пацієнту можуть встановити неправильний діагноз та призначити неправильне лікування, яке може навпаки погіршити його стан.

### **2.3.1. Методика визначення кількості тромбоцитів**

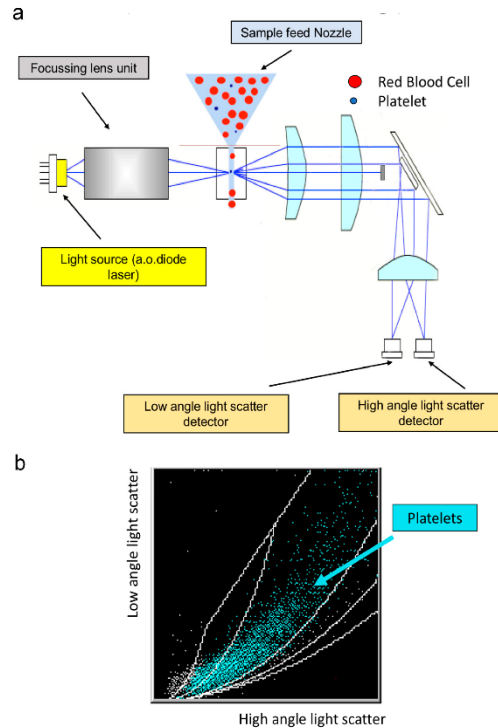
Визначення кількості тромбоцитів є важливим лабораторним маркером у клінічній практиці. Нормальна кількість тромбоцитів у будь-якому віці становить  $180\text{--}320 \times 10^9$  клітин/л цільної крові.

Визначення тромбоцитів проводиться за допомогою використання мануальних та автоматичних методик.

Для проведення мануальної методики використовують цільну капілярну та венозну кров. Існує кілька уніфікованих методик підрахунку тромбоцитів: у мазках крові пофарбованих за методом Романовського, у камері Горяєва з використанням фазовоконтрастної приставки. Для лізису клітин еритроцитів використовується 1% розчин амонію оксалату (у пробірці змішують 4 мл розчину та 0,02 мл крові).

Визначення автоматичним методом відбувається за допомогою гематологічних автоматичних аналізаторів. Для автоматичного вимірювання використовується венозна кров. Аналізатор вимірює тромбоцити за допомогою методу проточної цитометрії (рис 2.2) на основі принципів світлорозсіювання. Тромбоцити ідентифікуються за їх розміром ( $<30$  FL, малокутове розсіювання

світла) і показником заломлення ( $n=1,35$  до  $n=1,40$  або під великим кутом розсіювання світла) [9].



**Рис 2.2.** Оптичний підрахунок тромбоцитів. а. Ілюстрація основних оптичних елементів, б. Типовий біпараметричний точковий графік, що показує тромбоцити блакитним кольором і «сміття» білим [9].

### 2.3.2 Методика визначення кількості лейкоцитів

Визначення рівня лейкоцитів – це один із стандартних клінічних аналізів крові, який використовується для оцінки кількості білих кров'яних клітин, або лейкоцитів, у крові. Лейкоцити є клітинами імунної системи і грають важливу роль у захисті організму від інфекцій та інших патологічних станів. В нормі лейкоцити становлять  $4,0-9,0 \times 10^9$  клітин/л.

В ході дослідження даного маркера використовується автоматизований гематологічний аналізатор або ручний лічильник для визначення кількості лейкоцитів у заданому об'ємі крові.

Підрахунок числа лейкоцитів проводять у камері Горяєва або автоматичних аналізаторах, але недоліком автоматичних аналізаторів є відсутність диференціації лейкоцитів на базофіли та еозинофіли.

Мануальний підрахунок лейкоцитів проводять за допомогою камери Горяєва. Для цього у пробірці розводять кров із 3-5% розчином оцтової кислоти із додаванням декількох крапель розчину метиленового синього, що дозволяє зафарбувати ядра лейкоцитів. Кров розводять у 20 разів, 0,02 мл крові змішують із 0,4 мл оцтової кислоти. Підрахунок лейкоцитів проводять у 100 великих квадратах, при збільшені  $10\times 8$ , а визначення показника проводять за наступною формулою:

$$X = \frac{a \times 250 \times 20}{100},$$

Де  $X$  – кількість лейкоцитів в 1 мкл крові;  $a$  – кількість лейкоцитів у 100 великих квадратах; 20 – розведення крові; 100 – кількість порохваних квадратів. У кінцевому результаті формула має наступний вигляд:

$$X = a \times 50.$$

Для перерахунку на 1 л крові необхідно кількість лейкоцитів, виражену в тисячах, помножити на  $10^9$  [1].

### **2.3.3. Методика визначення кількості лімфоцитів**

Лімфоцити відіграють важливу роль у системі імунітету та боротьбі з інфекціями. Визначення рівня лімфоцитів - це один з параметрів клінічного аналізу крові, який вказує на кількість лімфоцитів, одного з основних видів білих кров'яних клітин.

Для визначення рівня лімфоцитів використовується автоматизований гематологічний аналізатор або ручний лічильник для визначення кількості лімфоцитів у заданому об'ємі крові.

У випадку використання автоматизованого аналізатора проба крові подається в прилад, який автоматично вимірює кількість лімфоцитів. Перед початком роботи проводять калібрування аналізатора, для цього використовують стандарти з відомою кількістю лімфоцитів.

Результати вимірювань виражаються у відповідних одиницях, зазвичай в абсолютних значеннях (лімфоцити в мікролітрі крові) або у відсотках від загального числа лімфоцитів.

#### **2.3.4. Методика дослідження швидкості осідання еритроцитів**

**Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)** – це неспецифічний лабораторний маркер, рівень якого підвищується при кількох групах захворювань, особливо при інфекційних, запальних і злоякісних захворюваннях. Він дозволяє відслідкувати тенденцію еритроцитів до більш швидкого осідання через деякі хворобливі стани, як правило, через збільшення плазмового фібриногену, імуноглобулінів та інших білків реакції гострої фази. Зміни форми або кількості еритроцитів також можуть впливати на ШОЕ [29].

Визначення ШОЕ проводилося методом Вестергрена, що є еталонним методом вимірювання даного показника. Методику рекомендовано Міжнародною радою зі стандартизації гематології (The International Council for Standardization in Haematology, ICSH).

Ручне вимірювання ШОЕ методом Вестергрена проводять згідно з рекомендаціями ICSH. Зразки аналізують впродовж 4 годин після забору крові. Кров з ЕДТА-антикоагулянтом ретельно перемішують шляхом повного перевертання пробірки 20 разів і розводять 4:1 розчином тринатрій цитрату дигідрату (3,8%). Розведений зразок знову перемішують, перевертаючи пробірку 20 разів, щоб отримати гомогенний розчин, і негайно механічно відбирають кров у скляну пробірку Вестергрена з внутрішнім діаметром 2,55 мм. Пробірку Вестергрена залишають на 60 хвилин у відповідному штативі в стабільному вертикальному положенні у витяжній шафі при постійній температурі (18–25°C) і захищеній від зовнішніх впливів, таких як вібрація, тепло та пряме сонячне світло. Результати ШОЕ зчитували візуально через 60 хвилин як відстань від верхнього рівня плазми до верхнього шару еритроцитів і записували у мм/год. Усі аналізи Вестергрена проводяться одним аналітиком, для мінімізування варіації вимірювань і дозування [48].

## **2.4. Методики визначення біохімічних показників**

Визначення біохімічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом є критично важливою частиною комплексного медичного обстеження. Біохімічні маркери, такі як визначення рівня С-реактивного білка, лактатдегідрогенази, феритину та інших біохімічних маркерів у крові, дозволяють отримати інформацію про функцію різних органів і систем організму. У пацієнтів із постковідним синдромом, де можливі різноманітні патологічні зміни, біохімічні показники стають важливим інструментом для визначення ступеня ураження органів, виявлення можливих ускладнень та моніторингу ефективності лікування. Наприклад, підвищені рівні запальних маркерів, таких як С-реактивний білок, можуть вказувати на наявність запалення, що часто спостерігається у пацієнтів із постковідним синдромом. Такий комплексний аналіз допомагає лікарям вчасно втручатися та надавати належну медичну допомогу, сприяючи поліпшенню стану пацієнтів.

### **2.4.1. Методика визначення С-реактивного білка (СРБ)**

Визначення С-реактивного білка є загальним тестом для виявлення запальних процесів в організмі. Тест є неспецифічним, оскільки дозволяє виявити наявність запальних процесів в організмі, але не може визначити точне місце чи причину. Тест на СРБ часто призначають разом із ШОЕ, який також слугує маркером запалення. Результати вимірювань виражаються в одиницях мірної концентрації (найчастіше мг/л).

Тест на визначення С-реактивного білка заснований на принципі латексної аглютинації. Коли латексні частинки комплексу людського анти-СРБ змішують із сироваткою пацієнта, що містить С-реактивні білки, видима реакція аглютинації відбудеться протягом 2 хвилин.

Принцип методики полягає у проведенні тесту аглютинації на скляних планшетах для якісного та напівкількісного виявлення С-реактивних білків у

сироватці крові людини. Частинки латексу, вкриті козячим IgG проти СРБ людини, аглютинуються при змішуванні зі зразками, що містять СРБ.

Для проведення даного лабораторного тесту використовують набір реагентів, до якого входять:

- латексний реагент (частинки латексу, вкриті козячим IgG проти СРБ людини, рН 8,2. Азид натрію 0,95 г/л).
- Позитивний контроль (сироватка людини з концентрацією >20 мг/л. Азид натрію 0,95 г/л).
- Негативний контроль (протеїн на основі азиду натрію 1 г/л).

Усі компоненти набору готові до використання та залишатимуться стабільними до закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці, за умови зберігання при 2-8 °С і запобігання забрудненню під час їх використання.

Процедура дослідження виглядає наступним чином:

1. Реагенти та зразки залишають на 30 хвилин для досягнення ними кімнатної температури (18°-20°). При низьких температурах чутливість тесту може бути знижена.

2. 40 мкл зразка за допомогою мікропіпетки вносять у кожну лунку скляної планшетки та по одній краплі кожного позитивного та негативного контролю в окремі лунки планшетки.

3. Обережно перемішують реагент CRP-latex перед використанням і додають по одній краплі (40 мкл) поруч зі зразком, який досліджуємо.

4. Паличкою, яка іде у наборі, змішують реагент із сироваткою, та контролями, розподіливши їх по всій поверхні лунки планшетки. Для кожного зразка використовуйте різні палички.



5. Потім планшетку поміщають на механічний ротатор на 80-100 об/хв., на 2 хвилини. Результати не рекомендується зчитувати раніше, аніж за дві хвилини через великий ризик хибнопозитивних результатів.

Наявність аглютинації свідчить про високу концентрацію СРБ, що дорівнює або перевищує 8 МО/мл.

Приблизна концентрація СРБ у зразку пацієнта розраховується наступним чином:  $6 \times \text{титр СРБ} = \text{мг/л}$  [24].

#### **2.4.2. Методика визначення лактатдегідрогенази (ЛДГ)**

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це біохімічний маркер, який вказує на активність цього ферменту в крові. ЛДГ присутня в різних тканинах організму, і її рівень в сироватці може збільшитися при різних станах, таких як ураження тканин, ішемія, запалення або патології печінки та серця.

Загальна методика визначення ЛДГ виглядає наступним чином:

##### **1. Збір проби:**

- Тип проби: Зазвичай використовується венозна кров, зібрана в спеціальну вакуумну трубку з антикоагулянтом для запобігання згортанню крові.

- Зберігання проби: Проба зберігається при температурі, яка запобігає змінам активності ферменту до моменту аналізу.

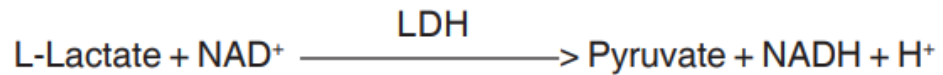
##### **2. Підготовка проби:**

- Проба крові центрифугується для відокремлення сироватки від утвореного осаду.

##### **3. Визначення активності ЛДГ:**

Дослідження проводять за допомогою біохімічного аналізатора.

Метод базується на наступній реакції:



- Швидкість утворення NADH прямо пропорційна каталітичній активності ЛДГ і визначається шляхом вимірювання підвищеної абсорбції у спектрофотометрі при довжині хвилі променя світла 340 нм.
- Тестові концентрації оптимізовано відповідно до еталонних процедур для вимірювання каталітичної активності ферментів при 37°C, описаних Міжнародною федерацією клінічної хімії (IFCC).

#### **4. Калібрування і обробка результатів:**

- Аналізатор калібрується за допомогою стандартів з відомою концентрацією ЛДГ.
- Результати вимірювань виражаються у одиницях активності ферменту на один літр крові (од/л) [25].

#### **2.4.3. Методика визначення рівня феритину**

Феритин - це білок, який зберігається у клітинах і визначається у сироватці крові. Високий рівень феритину може свідчити про надмірне накопичення заліза в організмі, а низький - про його дефіцит.

Рівень феритину - це біохімічний маркер, який використовується для оцінки кількості заліза, яке зберігається в організмі.

Загальна методика визначення рівня феритину виглядає наступним чином:

Для дослідження використовується венозна кров. Проба збирається в спеціальні вакуумні трубки з антикоагулянтном для уникнення згортання крові. Проба крові центрифугується за 1500-3000 обертів впродовж 15-30 хвилин, для відокремлення сироватки від формених елементів крові.

#### **Визначення рівня феритину:**

- Активність феритину визначається за допомогою імунологічних методів, таких як імунохімічний аналіз.
- Зазвичай, використовуються моноклональні антитіла, які реагують з феритином і утворюють імунний комплекс.
- Автоматичний аналізатор вимірює кількість утворених імунних комплексів, що пропорційні концентрації феритину у сироватці.

#### **Калібрування і обробка результатів:**

- Обладнання калібрується за допомогою стандартів з відомою концентрацією феритину.
- Результати вимірювань виражаються у відповідних одиницях вимірювання (найчастіше - нг/мл або мкг/л).

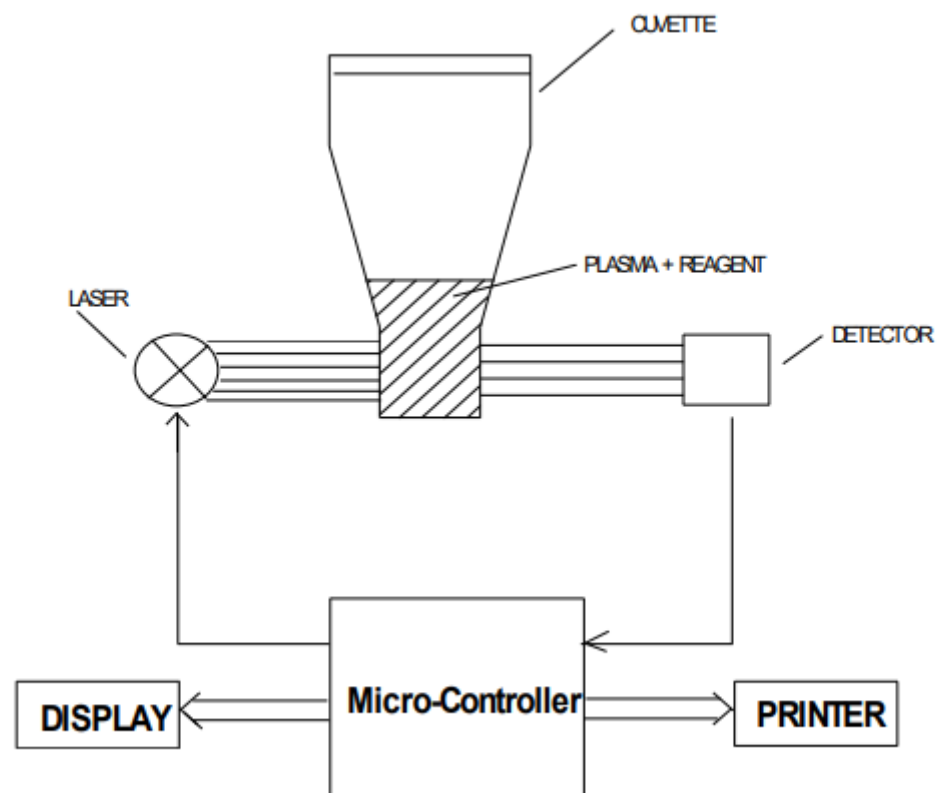
### **2.5. Методика визначення показників коагулограми**

Визначення показників коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом є невід'ємною частиною обстеження цих пацієнтів. Коагулограма включає в себе ряд показників, таких як час згортання крові, рівень фібриногену, тромбоцитів та інші фактори, які визначають систему згортання крові. У пацієнтів із постковідним синдромом може бути порушена гемостазіальна система, що призводить до збільшеного ризику утворення тромбів або кровотеч.

Ми розглянемо методику визначення показників коагулограми за допомогою напівавтоматичного аналізатора HumaClot Duo<sup>Plus</sup>, що дозволяє визначити такі показники, як активований частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час, Д-димер, фібриноген тощо.

Для дослідження показників коагулограми використовують лише цитратну плазму. Для цього змішують 9 частин венозної крові з 1 частиною забуференого 3,2% цитрату натрію та центрифугують суміш при 1500 обертів впродовж 15 хвилин. Плазму слід використати впродовж 2 годин [41].

Аналізатор HumaClot Duo<sup>Plus</sup> є високочутливим 2-канальним фотометром. Вимірювання показників ґрунтується на визначенні оптичної густини. За допомогою даного аналізатора можна проводити визначення різних лабораторних показників, що значно підвищує ефективність роботи працівників клініко-діагностичних лабораторій [41].



**Рис. 2.1.** Принцип роботи аналізатора HumaClot Duo<sup>Plus</sup>[41].

Загальний принцип визначення показників ми розглянемо на прикладі визначення Д-димеру за допомогою аналізатора HumaClot Duo<sup>Plus</sup>. Дослідження відбувається наступним чином:

- Увімкнення та калібрування аналізатора за допомогою еталонної плазми від виробника, перевірка калібрувальної кривої за допомогою елементів керування;
- Підготовка реактивів набору Nemostat D-dimer згідно інструкції;

- Підготовка досліджуваного матеріалу:
  - У кювету вносимо 25 мкл зразка;
  - До плазми додаємо 100 мкл реакційного буферу;
  - Попередньо прогріваємо пробу впродовж 2-10 хвилин;
  - Переміщаємо кювету в положення вимірювання та активуємо «Секундомір 1»;
  - Додаємо 50 мкл попередньо підігрітого латексного реагенту;
  - Добре перемішуємо за допомогою піпетування;
  - Запускаємо аналізатор та чекаємо на завершення тесту. Зчитуємо отриманий результат, норма Д-димеру становить <0,5 мкг/мл [41].

## **РОЗДІЛ 3**

### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

В процесі дослідження було проаналізовано лабораторні показники 160 пацієнтів.

З отриманих результатів аналізу видно, що у досліджуваних пацієнтів достовірно змінюються рівні СРБ, АЧТЧ, ПТ, Д-димеру, фібриногену.

Чисельними дослідженнями показано, що важливими лабораторними показниками, які змінюються у пацієнтів з постковідним синдромом є СРБ, АЧТЧ, ПТ, Д-димеру, фібриногену.

Також виявлено, що рівні деяких показників були значно вищим у невакцинованих пацієнтів, аніж у вакцинованих.

Маркери системи гемостазу є одними із найбільш значущих при діагностиці постковідного синдрому.

#### **3.1. Характеристика гематологічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом**

Вченими після ретельного аналізу літератури було виявлено, що найпоширенішими гематологічними аномаліями, що були виявлені при постковідному синдромі, включали лімфопенію, гіперферитинемію та коагулопатії [64].

Незважаючи на те, що патофізіологічні механізми постковідного синдрому досі обговорюються та включають вплив імунної відповіді на вірус, запалення та аутоімунну відповідь. Докази свідчать про те, що гематологічні показники змінюються при даному синдромі, повідомляють про зниження рівня гемоглобіну та підвищення рівня Д-димеру, що може призвести до ризику згортання крові, що часто пов'язано із постковідним синдромом. Також у деяких пацієнтів із постковідним синдромом спостерігалася анемія, тромбоцитопенія та лімфопенія.

### 3.1.1. Зміна рівня тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом

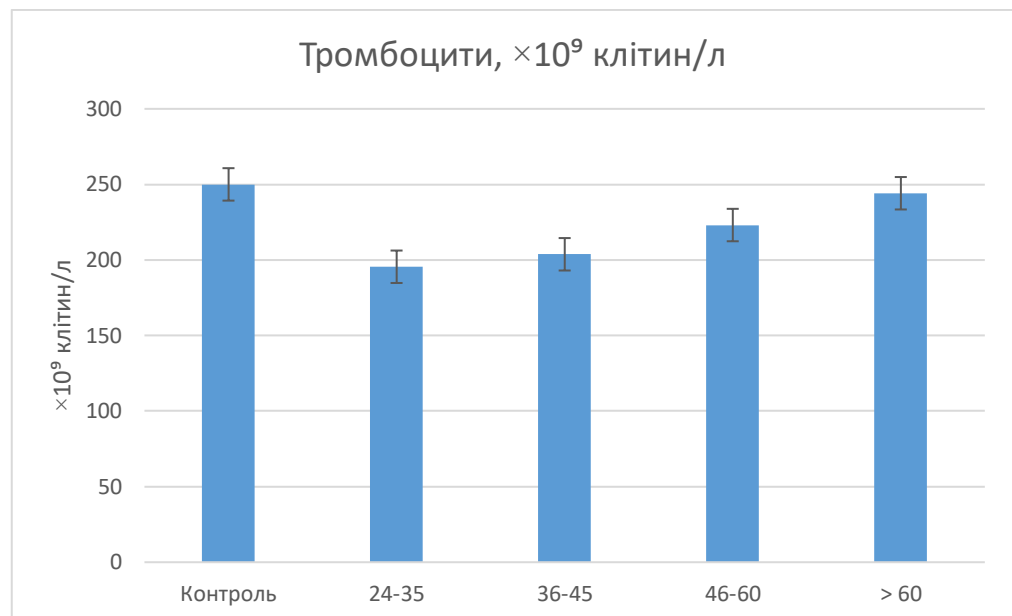
Проаналізувавши отримані дані, ми спостерігаємо те, що у різних вікових груп вибірки, рівень тромбоцитів варіюється та не є меншим чи більшим за норму. Норма тромбоцитів для дорослих становить  $180-320 \times 10^9$  клітин/л.

24-35 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $195,5 \pm 9,72$ ) знаходиться в межах норми.

36-45 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $203,77 \pm 16,38$ ) також в межах норми.

46-60 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $223,1 \pm 22,94$ ) знову знаходиться в нормальному діапазоні.

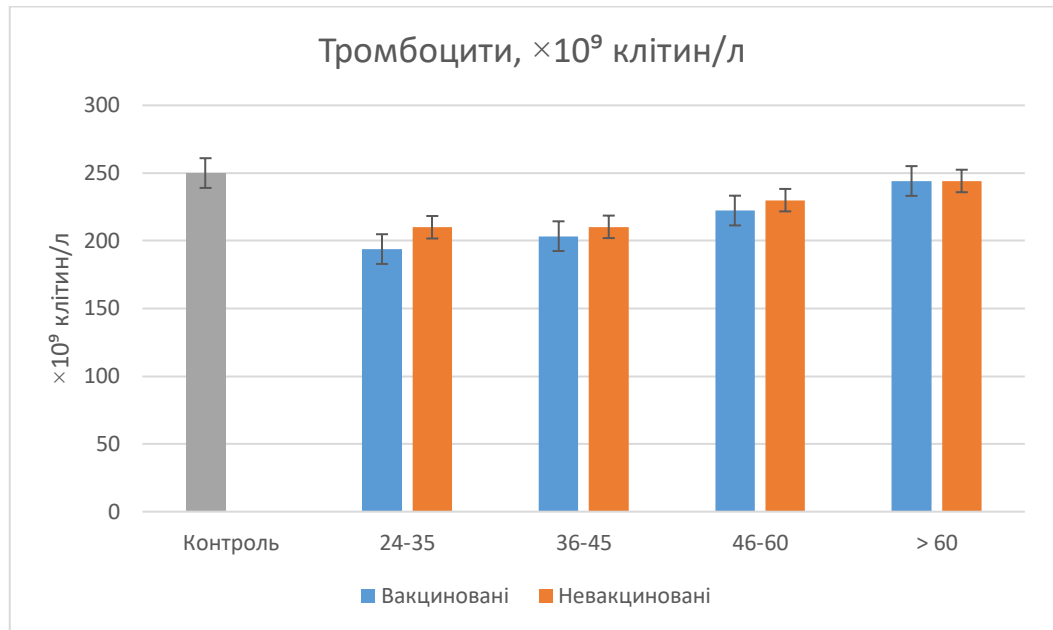
>60 років: Середнє значення тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом ( $244,16 \pm 23,60$ ) також знаходиться в межах норми.



**Рис. 3.1.** Рівень тромбоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем

Що стосується рівня тромбоцитів у пацієнтів із різним статусом вакцинації, то на графіку (рис. 3.2.) ми можемо спостерігати, що вікових груп 24-35, 36-45 та 46-60 років ми прослідковуємо дещо вищі рівні тромбоцитів у

пацієнтів без вакцинації. Проте, середні значення цих груп знаходяться в межах норми.



**Рис. 3.2.** Рівень тромбоцитів у вакцинованих та невакцинованих пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем.

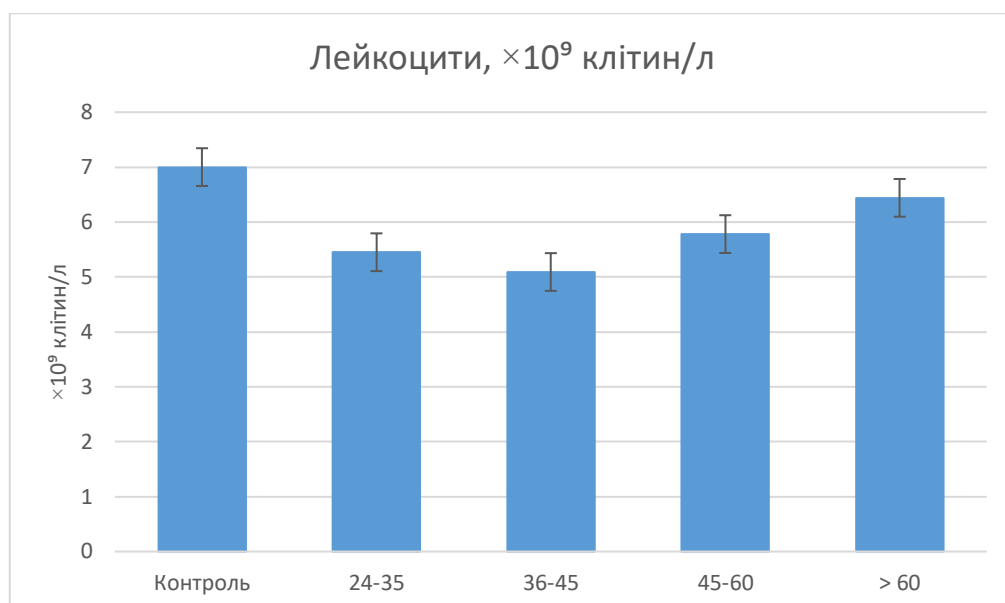
### 3.1.2. Зміна рівня лейкоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом

Лейкоцити крові забезпечують розпізнавання і усунення чужорідних компонентів в організмі.

У літературних джерелах, що стосуються біомаркерів, досить мало інформації про діагностичну важливість дослідження рівня лейкоцитів.

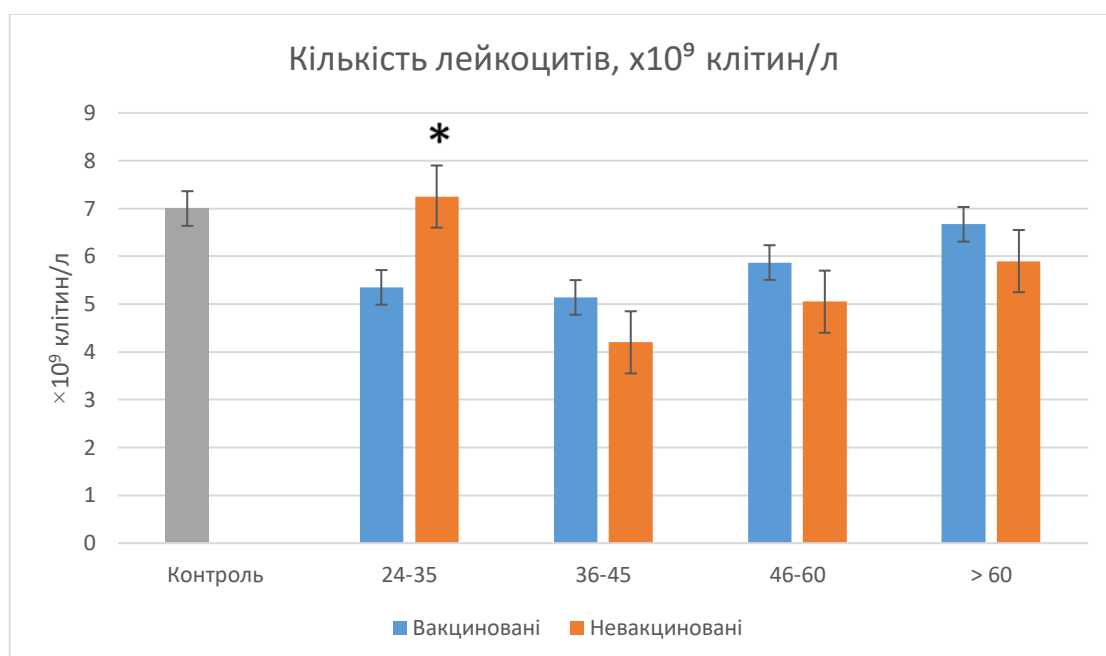
Власне, ми можемо спостерігати (рис. 3.3) те, що рівні лейкоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом знаходяться в діапазоні норми ( $3,5-10 \times 10^9$  клітин/л).





**Рис. 3.3.** Рівень лейкоцитів ( $\times 10^9$  клітин/л) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем

При дослідженні було визначено різницю рівня лейкоцитів між групами відповідно до статусу вакцинації: лейкоцити були вищі у пацієнтів які не були вакциновані від COVID-19 та нижче у пацієнтів, які були вакциновані.



**Рис. 3.4.** Рівень лейкоцитів ( $\times 10^9$  клітин/л) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

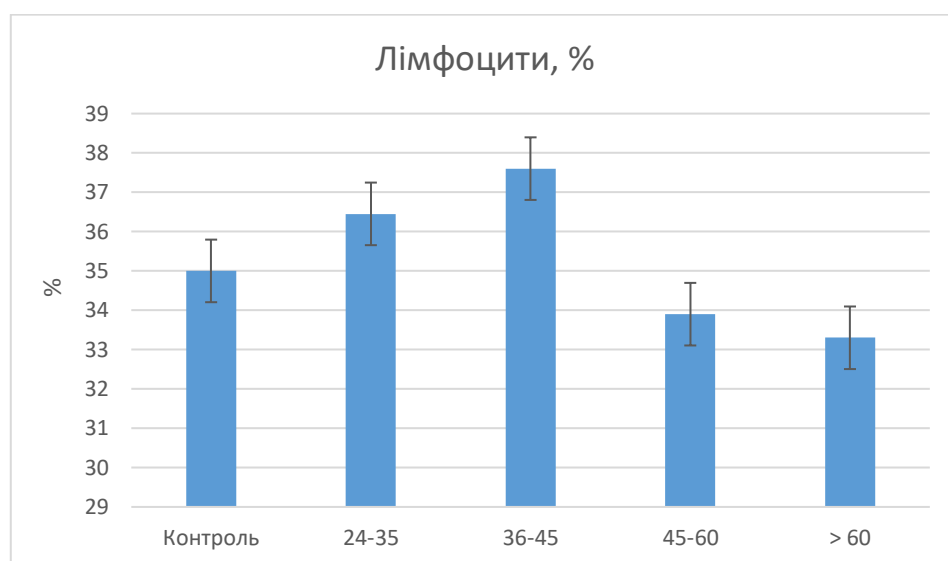
У групах вакцинованих пацієнтів спостерігається зниження середніх значень лейкоцитів порівняно з не вакцинованими. Найвищі середні значення лейкоцитів виявлені в групі >60 років, як в вакцинованих, так і в не вакцинованих.

Результати свідчать про можливу асоціацію між вакцинацією та нижчими середніми значеннями лейкоцитів. Однак ці різниці є помітними лише в окремих групах та не виходять за межі норми.

### 3.1.3. Зміна рівня лімфоцитів у пацієнтів із постковідним синдромом

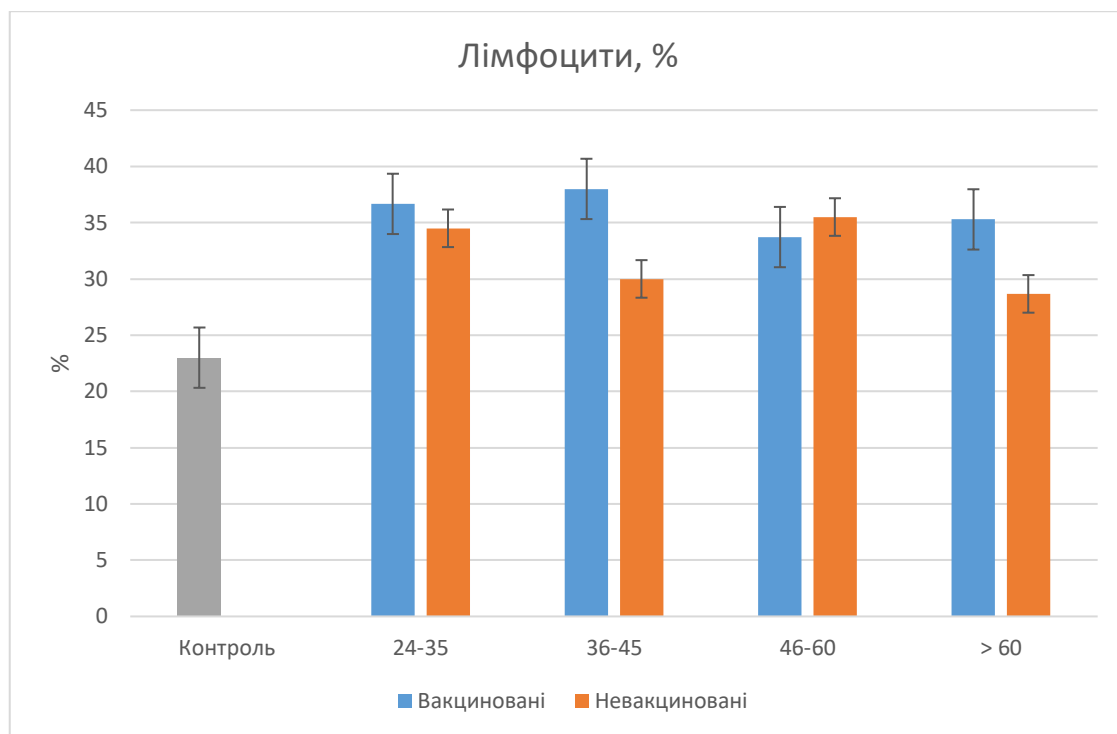
Лімфопенія, значне зниження кількості лімфоцитів, була відзначена як поширена аномалія, яка зустрічається у пацієнтів з тривалим COVID-19. Його також виявили при гострих інфекціях і показали, що він є хорошим провісником тяжкості COVID-19, де у пацієнтів з лімфопенією виявлялися більш серйозні симптоми. Лімфопенія є аномальною при вірусних інфекціях, оскільки відомо, що лімфоцити є одними з основних імунних клітин, які підвищуються при вірусних інфекціях і беруть участь у виведенні вірусу [57].

З отриманих нами даних, ми спостерігаємо варіабельність показників лімфоцитів у рівнях норми, яка становить 15-50% для чоловіків та жінок.



**Рис. 3.5.** Рівень лімфоцитів (%) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем.

Рівні лімфоцитів у вакцинованих пацієнтів вікових груп 24-35, 36-45 та >60 років вищі за рівні у не вакцинованих пацієнтів. У віковій групі 46-60 років у пацієнтів із негативним статусом вакцинації проти COVID-19 рівень лімфоцитів дещо більший.



**Рис. 3.6.** Рівень лімфоцитів (%) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації.

У групах вакцинованих пацієнтів в середньому вищі показники лімфоцитів порівняно з не вакцинованими. Найвищі середні значення лімфоцитів виявлені в групі 36-45 років як в вакцинованих, так і в не вакцинованих. У групах 36-45 років та >60 років вакциновані пацієнти мають вищі середні значення лімфоцитів.

Отримані результати свідчать про можливу асоціацію між вакцинацією та вищими середніми значеннями лімфоцитів, особливо в окремих вікових групах.

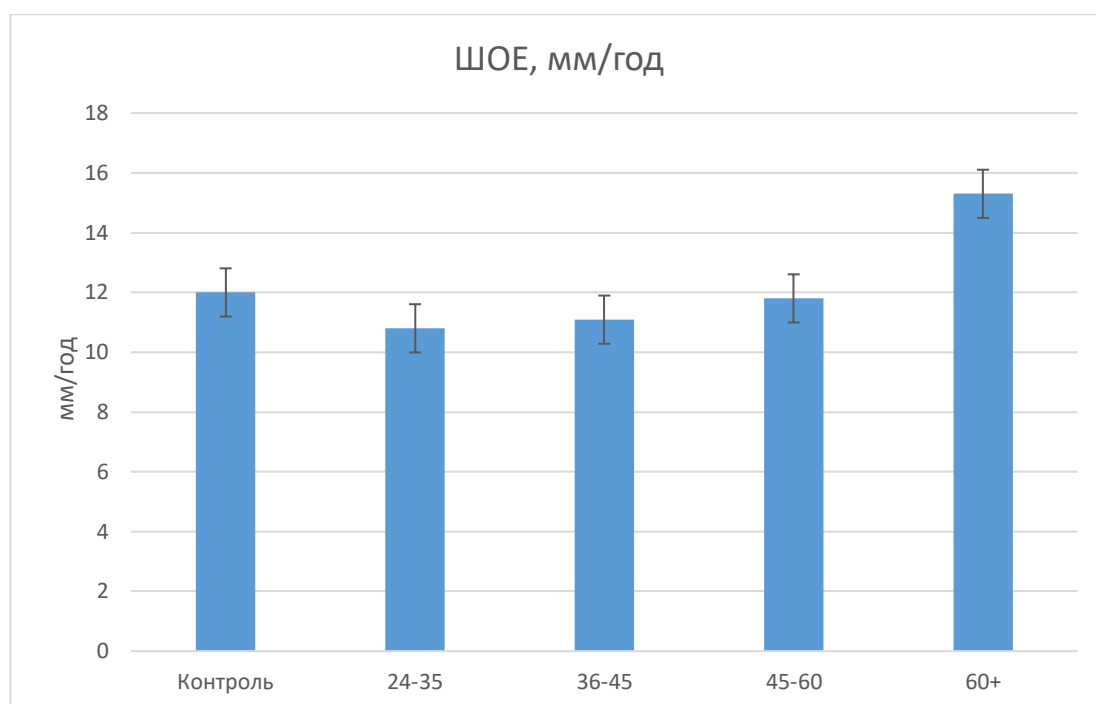
### 3.1.4. Зміна рівня ШОЕ у пацієнтів із постковідним синдромом

Швидкість осідання еритроцитів – це неспецифічний лабораторний маркер, рівень якого підвищується при кількох групах захворювань, особливо при інфекційних, запальних. Він дозволяє відслідкувати тенденцію еритроцитів

до більш швидкого осідання через деякі хворобливі стани, як правило, через збільшення плазмового фібриногену, імуноглобулінів та інших білків реакції гострої фази.

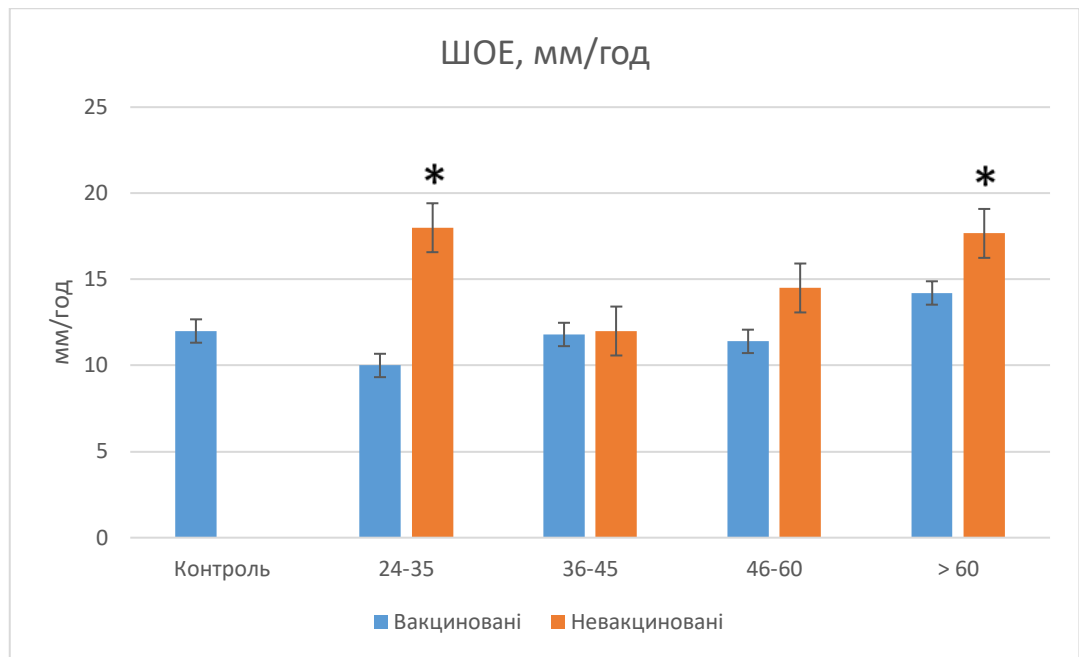
В даних літературних джерел зазначають, що рівень ШОЕ має малу прогностичну значимість при веденні пацієнтів із постковідним синдромом.

З отриманих середніх значень нашої вибірки, ми можемо спостерігати, що рівень ШОЕ знаходиться у діапазоні значень норми.



**Рис. 3.7.** Рівень ШОЕ (мм/год) у пацієнтів з постковідним синдромом в порівнянні з контролем.

Аналізуючи результати, що стосуються пацієнтів із різним статусом вакцинації, ми встановили, що у групах вакцинованих пацієнтів середні значення ШОЕ в межах норми для обох статей та в усіх вікових групах. У групах не вакцинованих пацієнтів спостерігається зниження середніх значень ШОЕ у деяких вікових групах, але вони також залишаються в межах норми.



**Рис. 3.8.** Рівень ШОЕ (мм/год) у пацієнтів з постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Результати свідчать про те, що вакцинація не суттєво впливає на показник ШОЕ, який залишається в межах норми для обох груп. Однак знижені значення ШОЕ у групах не вакцинованих потребують уваги та додаткових клінічних обстежень.

### 3.2. Характеристика біохімічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом

#### 3.2.1. Зміна рівня СРБ у пацієнтів із постковідним синдромом

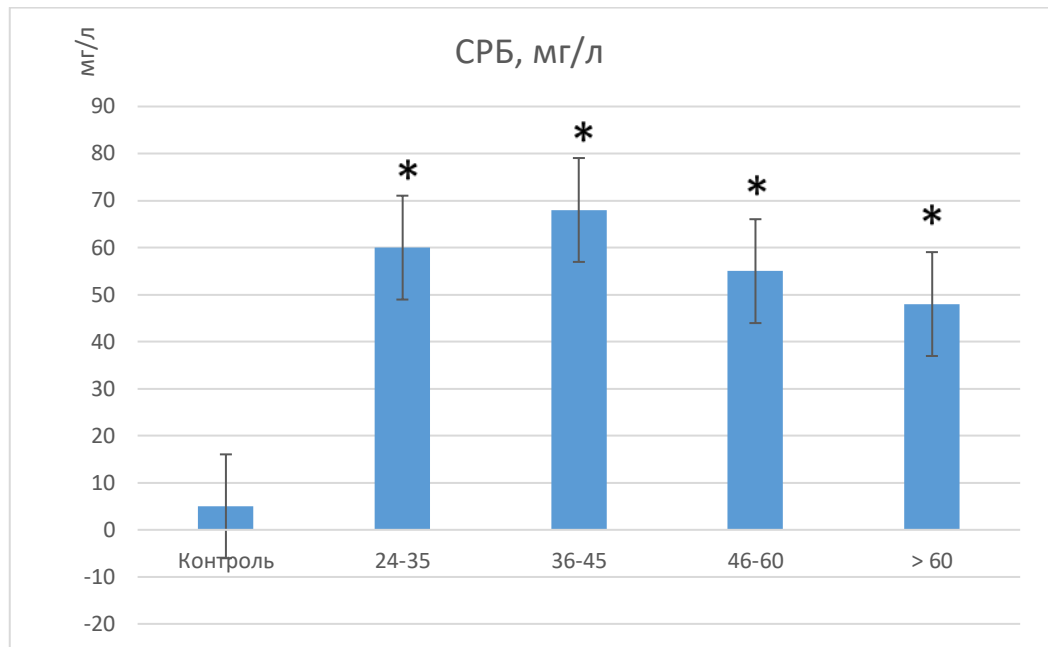
Дослідження С-реактивного білка (СРБ) є загальним лабораторним тестом для перевірки наявності запальних процесів в організмі. Тест є неспецифічним, оскільки дозволяє виявити наявність запальних процесів в організмі, але не може визначити точне місце чи причину.

Показник норми для СРБ становить до 6 мг/л.

При дослідженні сироватки крові експериментальних груп спостерігалось підвищення даного лабораторного показника. На графіку (рис.3.9.) ми можемо спостерігати середні значення даного показника для різних вікових груп. В

порівнянні до контролю, показники досліджуваних груп перевищують показник у 4-7 разів.

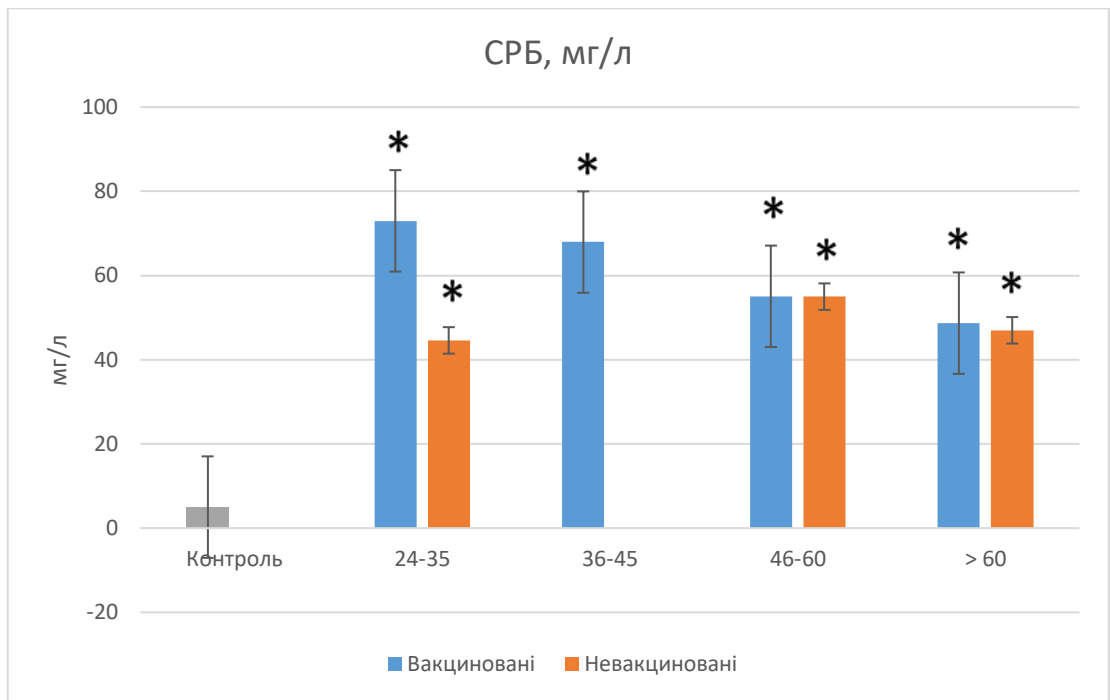
Це дозволяє нам зробити висновок про ймовірну прогностичну та діагностичну важливість даного біомаркера для постковідного синдрому.



**Рис. 3.9.** Рівень СРБ (мг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом у порівнянні з контролем. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Що стосується пацієнтів із різним статусом вакцинації, в середньому, у всіх вікових групах, пацієнти, які були вакциновані, мають значення С-реактивного білка, які перевищують нормальні значення (менше 6 мг/л). У не вакцинованих пацієнтів, значення також вище норми, але більш низькі порівняно з вакцинованими.

Отримані результати свідчать про те, що середні значення С-реактивного білка вищі в групах вакцинованих пацієнтів, що може свідчити про певний вплив вакцинації на цей показник. Необхідно подальше дослідження для розуміння клінічного значення цього ефекту.



**Рис. 3.10.** Рівень СРБ (мг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

### 3.2.2. Зміна рівня ЛДГ у пацієнтів із постковідним синдромом

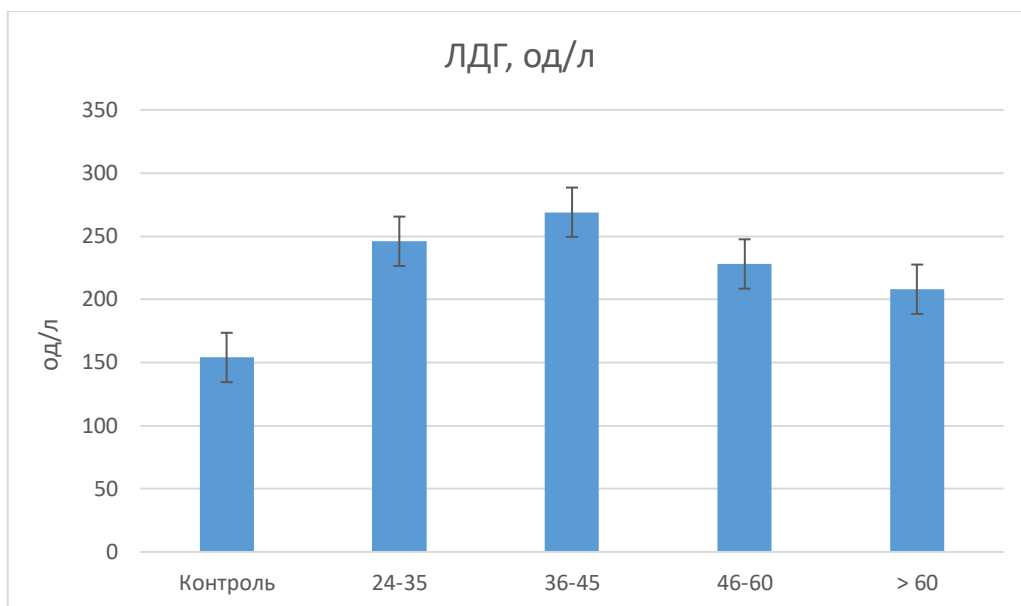
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це фермент, який виконує ключову роль у реакціях гліколізу. Вона знаходиться в різних клітинах організму, включаючи м'язові та червоні кров'яні клітини, легені, нирки та печінку. Під час травм, захворювань чи інших патологічних станів може відбуватися пошкодження клітин, що призводить до вивільнення ЛДГ в кров.

Під час постковідного синдрому може відбуватися ураження тканин, зокрема легень та серця. Визначення рівня ЛДГ допомагає виявити пошкодження клітин і оцінити ступінь тканинного ураження.

Зміни в рівнях ЛДГ можуть впливати на гемостатичні властивості крові та брати участь у регуляції системи гемостазу. Визначення цього ферменту може допомогти в оцінці можливих змін у гемостазі в контексті постковідного синдрому.

Рівень ЛДГ може слугувати прогностичним індикатором та допомагати відслідковувати хід захворювання. Зміни в ЛДГ можуть вказувати на погіршення стану пацієнта або його поліпшення під час лікування.

Аналізуючи отримані дані, ми прослідковуємо, що середні показники у наших пацієнтів знаходяться в межах норми (140-280 од/л).

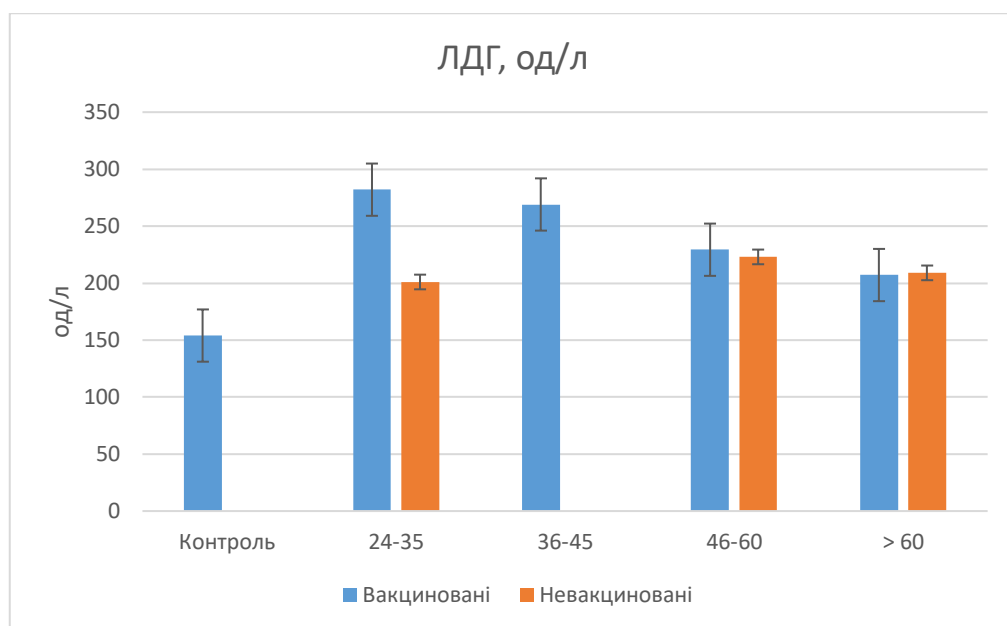


**Рис. 3.11.** Рівень ЛДГ у пацієнтів із постковідним синдромом у порівнянні з контролем.

В середньому, у всіх вікових групах вакцинованих пацієнтів ЛДГ вище, ніж в не вакцинованих. Найвищі значення ЛДГ спостерігаються у молодшій віковій групі вакцинованих (24-35 років). Всі середні значення ЛДГ у вакцинованих пацієнтів знаходяться в межах норми, в той час як у не вакцинованих пацієнтів можливі вищі значення у віковій групі 46-60 років.

Хоча середні значення ЛДГ у вакцинованих пацієнтів вищі, ніж у не вакцинованих, всі показники залишаються в межах норми. Це може бути пов'язано з різним впливом вакцинації та інших факторів на метаболізм у пацієнтів.





**Рис. 3.12.** Рівень ЛДГ (од/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації.

### 3.2.3. Зміна рівня феритину у пацієнтів із постковідним синдромом

Феритин – складний білковий комплекс, що виконує роль основного внутрішньоклітинного депо заліза в людини та тварин. Структурно складається з білка апоферитину й атома тривалентного заліза в складі фосфатного гідроксиду.

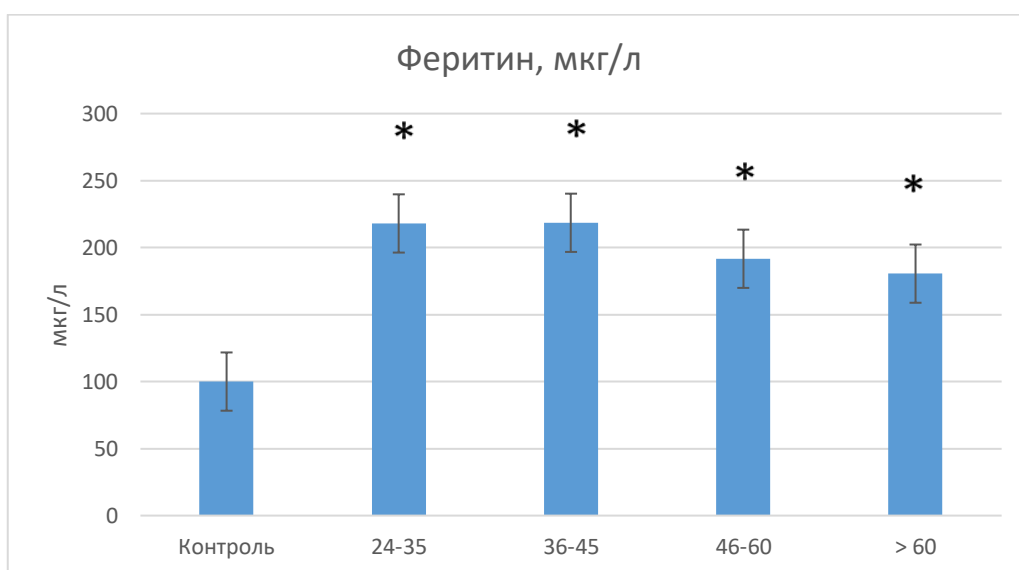
Порушення регуляції заліза було пов'язане з важкими гострими інфекціями COVID-19, викликаючи гіперферитинемію (підвищені концентрації феритину), і було показано, що воно зберігається протягом 2 місяців після гострої інфекції.

Підвищення рівня феритину було пов'язано із взаємодією між еритроцитами та тромбоцитами у пацієнтів з COVID-19, що свідчить про роль у тромбозі при COVID-19 і, можливо, перебігу постковідного синдрому. Після 60 днів спостереження гіперферитинемія залишалася підвищеною у 38% осіб і була більш частою у пацієнтів із тяжким захворюванням. Крім того, стійке підвищення феритину, пов'язане з важким захворюванням легенів і дисметаболізмом заліза, сприяло погіршенню стійкості до стресу під час тривалого спостереження за COVID-19 [31,63,68].

Аналіз значень феритину у різних вікових групах допомагає в розумінні можливих вікових змін у рівнях цього білка та їх відповідності нормі.

Середні значення феритину знижуються від 218 мкг/л (24-35 років) до 180,55 мкг/л (>60 років). Розкид від середнього значення варіюється від 9,01 мкг/л (>60 років) до 39,82 мкг/л (24-35 років). Усі середні значення феритину перевищують верхню межу норми для чоловіків (250 мкг/л) та жінок (120 мкг/л). Середні значення феритину зменшуються із віком, при цьому в групах 46-60 та >60 років значення нижче, ніж у молодших групах. Розкид результатів варіює від меншого в групі >60 років до більшого в групі 24-35 років.

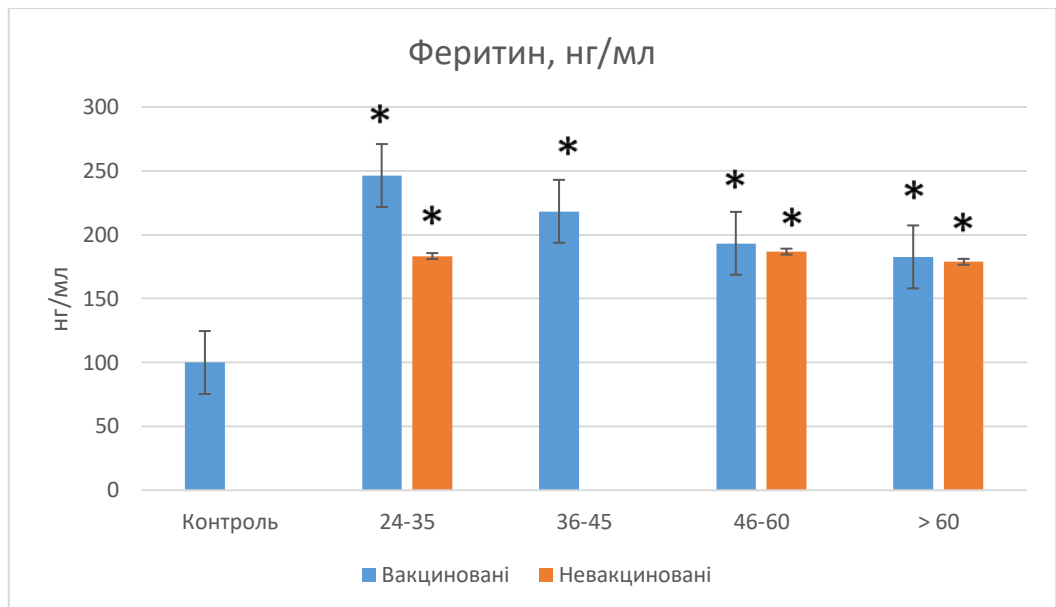
Результати свідчать про можливі зміни у рівнях феритину в організмі з віком. Зменшення середнього значення феритину може бути пов'язане із фізіологічними змінами та зниженням активності обміну заліза в організмі з віком. Наявність великого розкиду в групі 24-35 років може свідчити про індивідуальні особливості обміну заліза у молодших вікових групах. Потребує подальшого клінічного аналізу та уточнень від лікаря для повноцінної інтерпретації результатів.



**Рис. 3.13.** Рівень феритину у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Аналізуючи дані стосовно всіх вікових груп вакцинованих пацієнтів середні значення феритину вищі, ніж у не вакцинованих. Найвищі значення феритину спостерігаються в молодшій та середній вікових групах вакцинованих (24-35 та 36-45 років). У вакцинованих пацієнтів середні значення феритину у всіх вікових групах перевищують верхню межу норми для чоловіків та жінок.

У вакцинованих пацієнтів спостерігається вищий рівень феритину у порівнянні з не вакцинованими, що може вказувати на можливий вплив вакцинації на залізний обмін та імунітет. Дані дослідження важливі для розуміння фізіологічних змін, пов'язаних з вакцинацією.



**Рис. 3.14.** Рівень феритину (мкг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

### **3.3. Характеристика показників коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом**

Коагулограма — це комплексний аналіз системи згортання крові. Його результати включають показники, такі як час згортання, кількість тромбоцитів, вміст фібриногену та інші параметри, що визначають гемостатичну активність крові.

Одним із ускладнень постковідного синдрому є підвищений тромбоемболічний ризик. Визначення показників коагулограми може допомогти в оцінці індивідуального ризику утворення тромбів.

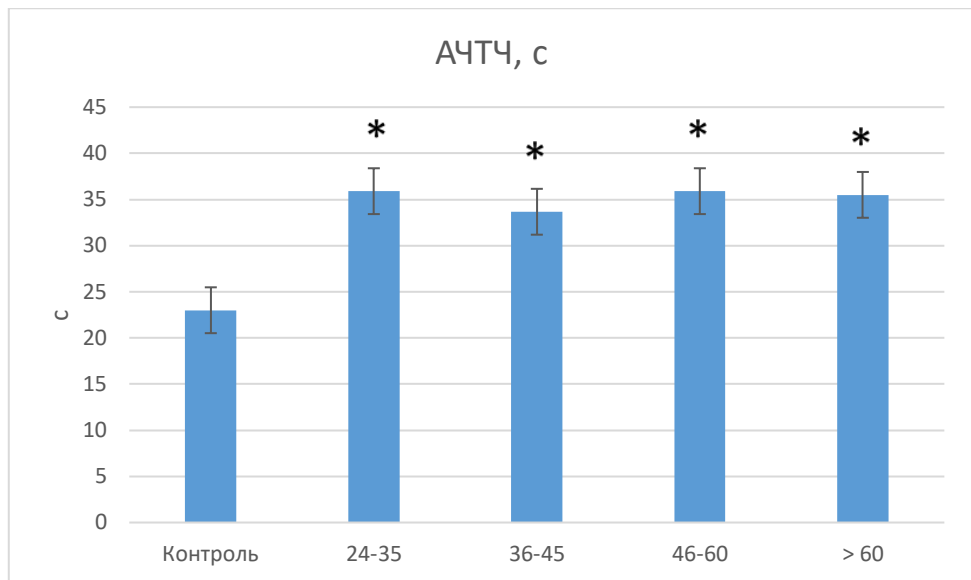
Тому визначення показників коагулограми грає ключову роль у діагностиці, оцінці ризику та лікуванні пацієнтів з постковідним синдромом, дозволяючи вчасно реагувати на можливі порушення гемостатичної системи та підтримувати оптимальний стан пацієнтів.

Пацієнтам із нашої вибірки проводили дослідження АЧТЧ, ПЧ, Д-димеру та фібриногену.

### **3.2.3. Зміна рівня АЧТЧ у пацієнтів із постковідним синдромом**

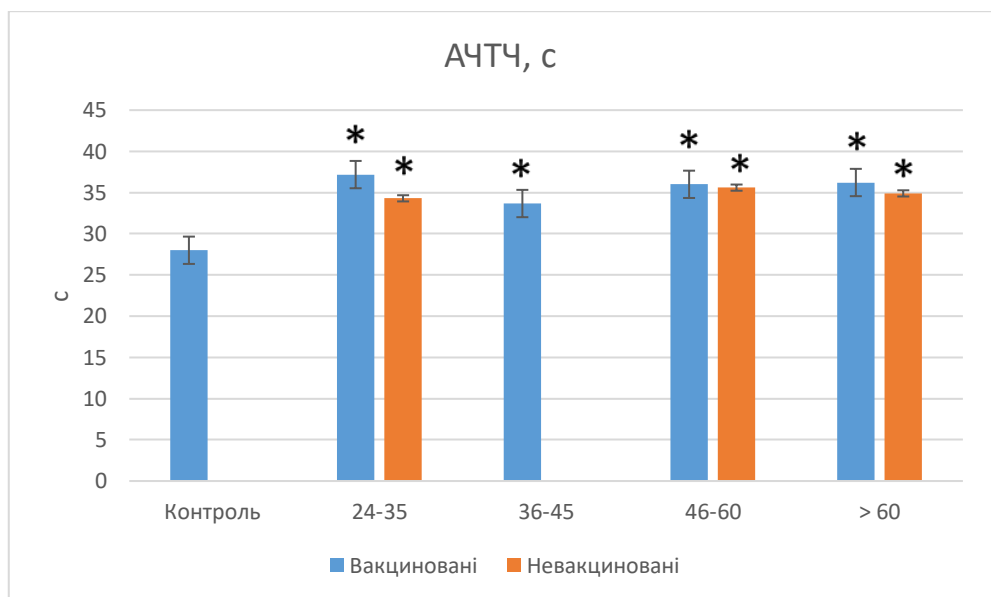
Загальний середній рівень АЧТЧ зростає з 33,67 сек у віці 36-45 років до 35,9 сек у віці 24-35 та 46-60 років, а потім незначно зменшується до 35,5 сек у віці >60 років. Розкид від середнього значення зменшується від 2,73 сек (24-35 років) до 2,27 сек (46-60 років), але знову збільшується до 3,03 сек у віці >60 років. Всі середні значення перевищують верхню межу норми (27,9 сек), що вказує на можливі порушення внутрішньосудинного згортання. Загальний аналіз показує, що середні значення АЧТЧ зростають із віком до 46-60 років, після чого може спостерігатися невелике зниження. Розкид результатів варіює від групи до групи, але в цілому зменшується із зростанням віку. На всіх вікових групах середні значення перевищують норму, що може вказувати на можливі порушення системи згортання крові у пацієнтів.

Аналізуючи результати, можна зробити висновок, що АЧТЧ може бути важливим показником для вивчення можливих патологій в системі згортання крові у різних вікових групах пацієнтів із постковідним синдромом.



**Рис. 3.15.** Рівень АЧТЧ (с) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем

У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 24-35 років спостерігається збільшення середнього значення АЧТЧ порівняно з не вакцинованими. У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 36-45 років та >60 років значення АЧТЧ майже не відрізняються від не вакцинованих. У вікових групах 46-60 років у вакцинованих спостерігається певний підйом значень АЧТЧ порівняно з не вакцинованими.

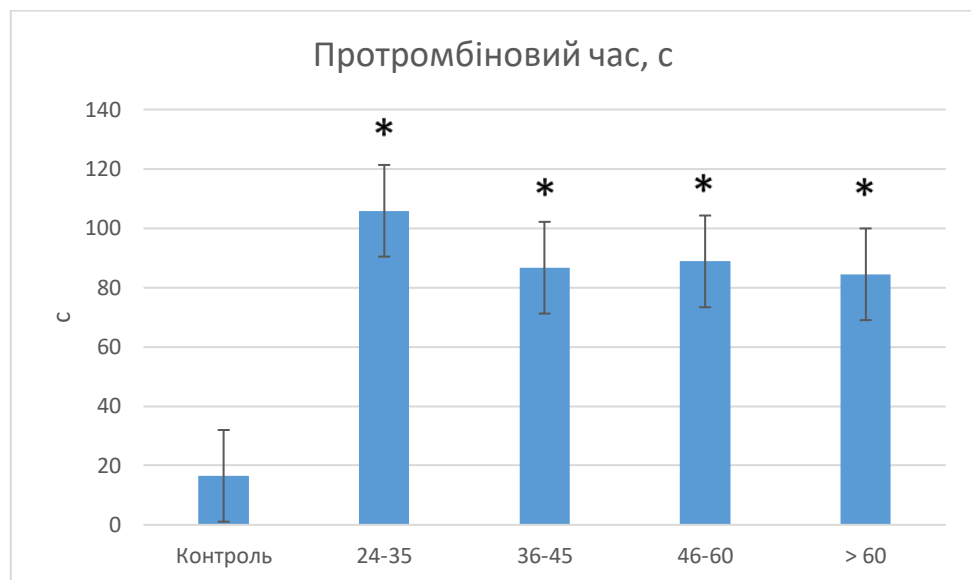


**Рис. 3.16.** Рівень АЧТЧ (с) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Загалом, вакцинація може впливати на показники АЧТЧ, особливо в молодшій віковій групі. Проте, у старших вікових групах ці відмінності менш помітні. Подальші дослідження можуть розкрити деталі впливу вакцинації на систему згортання крові.

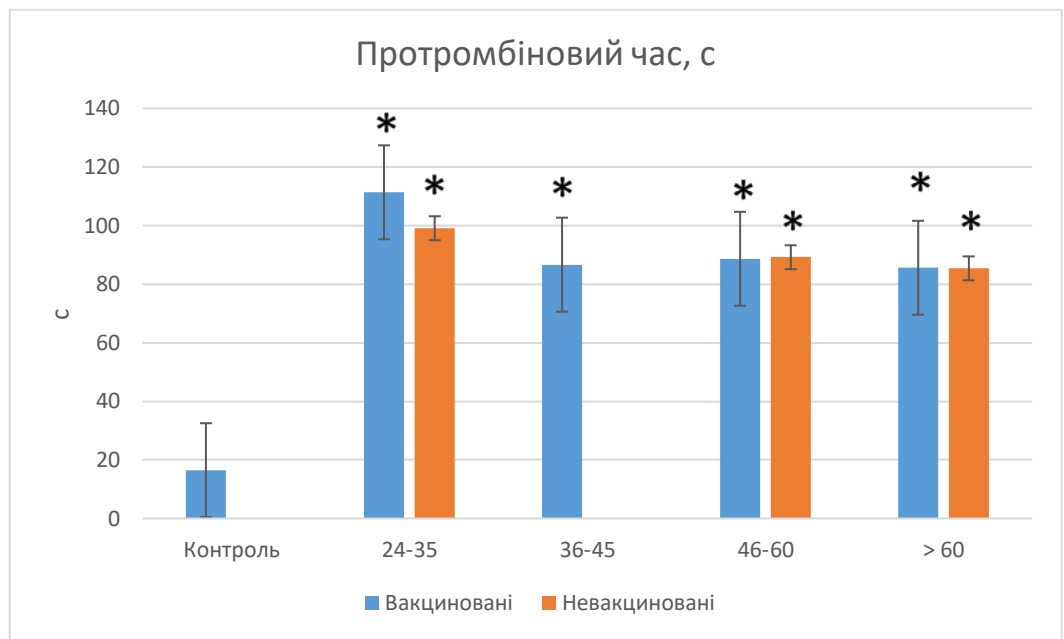
### 3.3.2. Зміна рівня протромбінового часу у пацієнтів із постковідним синдромом

Загальний аналіз показників показує, що середні значення ПЧ варіюються від 84,45 сек (>60 років) до 105,85 сек (24-35 років). Розкид від середнього значення варіюється від 7,3 сек (24-35 років) до 12,3 сек (>60 років). Усі середні значення ПЧ перевищують верхню межу норми (14 сек), вказуючи на можливі порушення системи згортання крові. Середні значення ПЧ у вікових групах 36-45 та 46-60 років (86,67 сек і 88,8 сек відповідно) менше, ніж у молодшій групі 24-35 років (105,85 сек), що може вказувати на більшу активність системи згортання крові у цих групах. У групі >60 років значення ПЧ також менше, ніж у молодших групах (84,45 сек), але розкид досить великий, що може вказувати на велику варіабельність результатів у цій групі.



**Рис. 3.17.** Рівень ПЧ у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Результати свідчать про можливі зміни у системі згортання крові в різних вікових групах. Збільшення середнього ПЧ у молодшій групі може бути пов'язане з більшою чутливістю до зовнішніх впливів. У групах 36-45 та 46-60 років може спостерігатися зменшення ПЧ, що може вказувати на зміни в активності системи згортання з віком. У групі >60 років спостерігається менше значення ПЧ, але з великим розкидом, що може свідчити про велику варіабельність у цій групі.



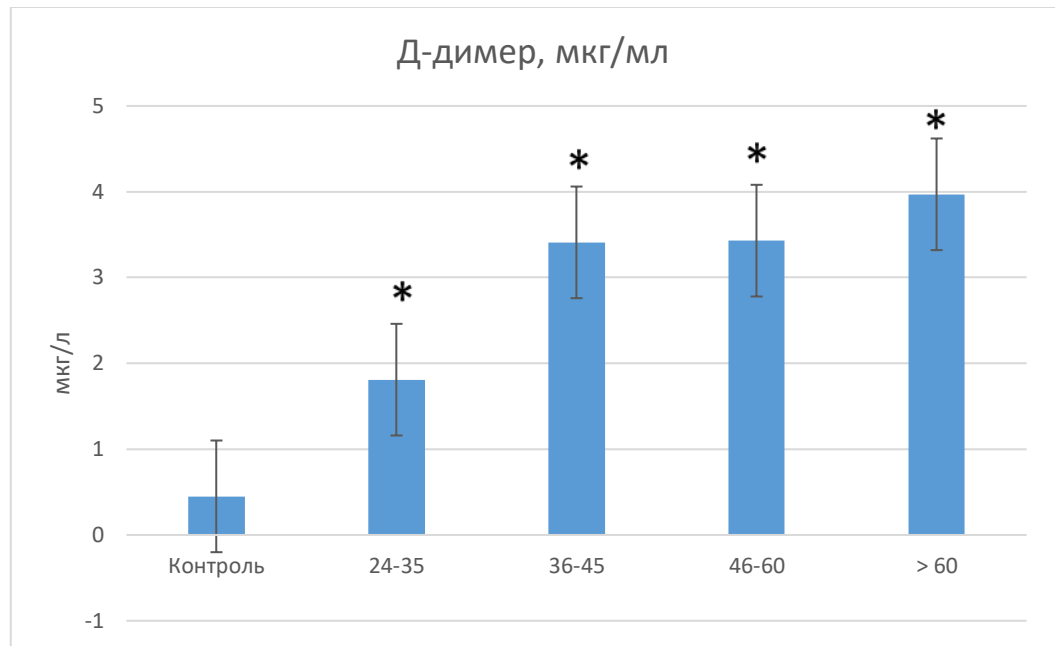
**Рис. 3.18.** Рівень ПЧ (с) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 24-35 років спостерігається підвищення середнього значення ПЧ порівняно з не вакцинованими. У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 36-45 років значення ПЧ мають більший розкид і навіть можуть бути менше, ніж в не вакцинованих. У вікових групах 46-60 років та >60 років у вакцинованих та не вакцинованих спостерігається подібне середнє значення ПЧ.

Вплив вакцинації на показники протромбінового часу може виявлятися віково-залежним та варіабельним. Додаткові дослідження можуть розкрити вплив вакцинації на функції системи згортання крові в різних вікових групах.

### 3.3.3. Зміна рівня Д-димеру у пацієнтів із постковідним синдромом

У різник наукових джерелах вказується, що рівень Д-димеру у таких пацієнтів підвищений [20,38,47]. В нормі цей показник сягає значень до 0,5 мкг/мл.



**Рис. 3.19.** Рівень Д-димеру (мкг/мл) у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем. Примітка: – вірогідно порівняно з контролем.

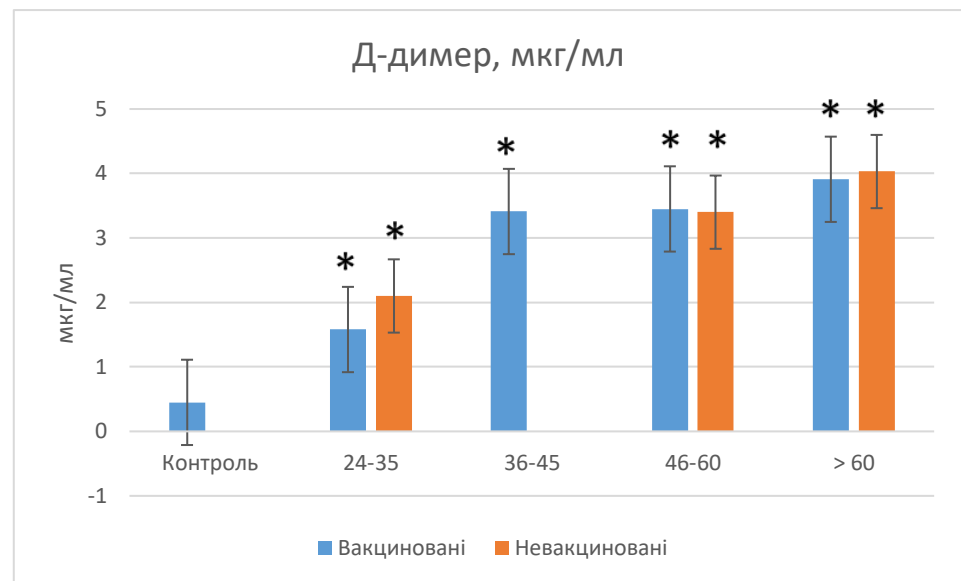
У наших досліджуваних, середні значення Д-димеру зростають від 1,81 мкг (24-35 років) до 6,32 мкг (>60 років). Розкид від середнього значення варіюється від 0,16 мкг (46-60 років) до 0,57 мкг (>60 років).

Усі середні значення Д-димеру перевищують верхню межу норми (до 0,5 мкг/л), вказуючи на активність процесів фібринолізу та розпаду фібрину.

Середнє значення Д-димеру збільшується з віком, при цьому спостерігається виражений приріст у групі >60 років. Розкид результатів зменшується зростанням віку, що може вказувати на меншу варіабельність результатів у старших вікових групах.



Результати свідчать про можливу зростаючу активність процесів фібринолізу та розпаду фібрину із віком. Збільшення середнього значення Д-димеру у групі >60 років може бути пов'язане із збільшеним ризиком тромбозу чи інших венозних ускладнень у цій групі населення. Потребує подальшого клінічного аналізу та уточнень від лікаря для повноцінної інтерпретації результатів.

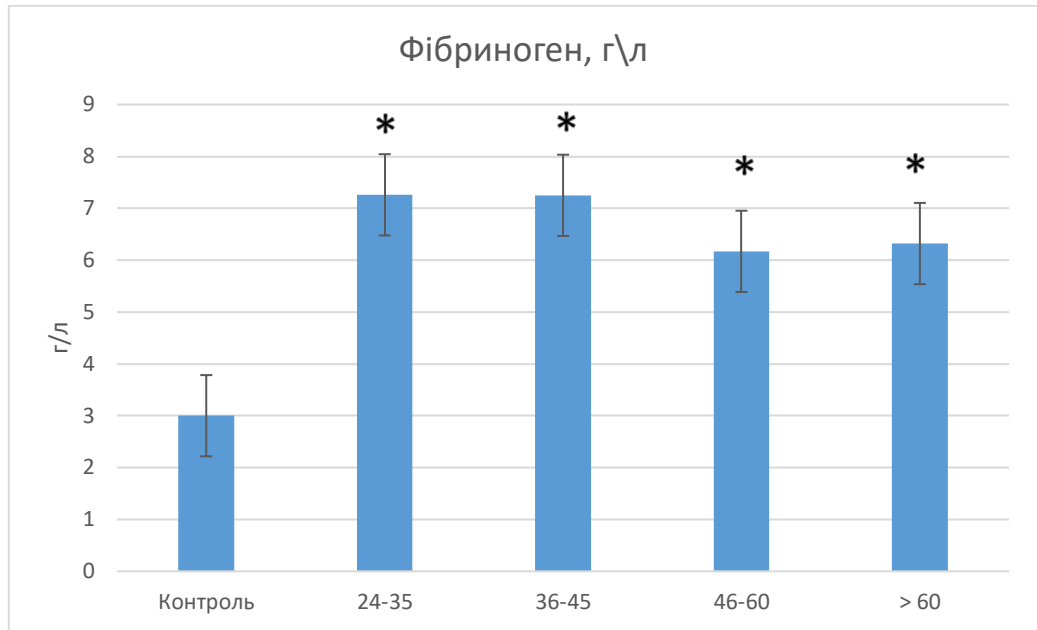


**Рис. 3.20.** Рівень Д-димеру (мкг/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 24-35 років спостерігається нижчий рівень Д-димеру порівняно з не вакцинованими. У вакцинованих пацієнтів у віковій групі 36-45 років та >60 років середні значення Д-димеру можуть бути трошки вищими, ніж у не вакцинованих. У віковій групі 46-60 років немає суттєвої різниці у середніх значеннях Д-димеру між вакцинованими та не вакцинованими.

Вакцинація може впливати на рівень Д-димеру, особливо в молодшій віковій групі, але залежність може бути варіабельною в інших вікових групах. Необхідно додаткове дослідження для розкриття причин цієї варіабельності.

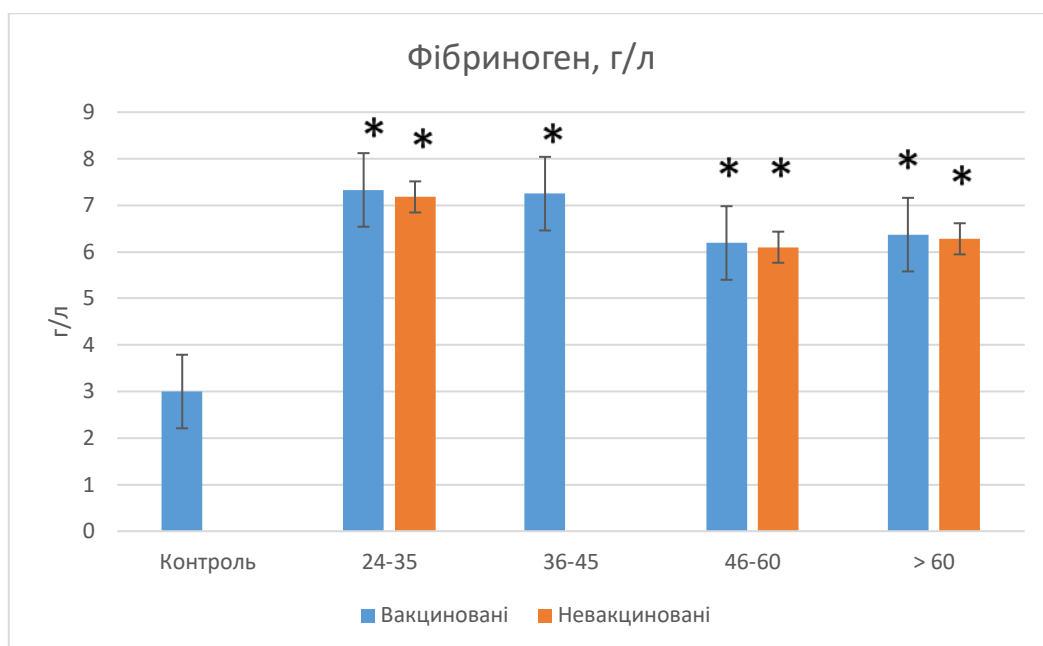
### 3.3.4. Зміна рівня фібриногену у пацієнтів із постковідним синдромом



**Рис. 3.21.** Рівень фібриногену (г/л) у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

Середні значення фібриногену знижуються від 7,26 г/л (24-35 років) до 6,32 г/л (>60 років). Розкид від середнього значення варіюється від 0,11 г/л (46-60 років) до 0,57 г/л (>60 років). Усі середні значення фібриногену перевищують верхню межу норми (4 г/л), вказуючи на збільшену концентрацію цього білка в плазмі крові. Середні значення фібриногену знижуються з віком, при цьому спостерігається особливо помітний спад в групі >60 років. Розкид результатів також зменшується зростанням віку, що може свідчити про меншу варіабельність результатів у старших вікових групах.

Результати свідчать про можливі зміни у рівнях фібриногену в плазмі крові з віком. Зменшення середнього значення фібриногену може бути пов'язане із змінами в системі згортання крові та загальними фізіологічними процесами у старших вікових групах. Потребує подальшого клінічного аналізу та уточнень від лікаря для повноцінної інтерпретації результатів.



**Рис. 3.20.** Рівень фібриногену (г/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації. Примітка: \* – вірогідно порівняно з контролем.

У вакцинованих та не вакцинованих пацієнтів у віковій групі 24-35 років середні значення фібриногену схожі. У віковій групі 36-45 років вакциновані та не вакциновані також мають подібні середні значення фібриногену. У віковій групі 46-60 років вакциновані пацієнти мають трошки нижчі значення фібриногену порівняно з не вакцинованими. У віковій групі >60 років немає значущої різниці у середніх значеннях фібриногену між вакцинованими та не вакцинованими.

Вакцинація може впливати на рівень фібриногену, особливо в окремих вікових групах. Різниця може бути зумовлена не тільки вакцинацією, але і іншими факторами. Необхідно проводити додаткові дослідження для розкриття причин цієї варіабельності.

## ВИСНОВКИ

1. Показники досліджуваних гематологічних маркерів у пацієнтів із постковідним синдромом знаходяться в межах норми. Це свідчить про те, що гематологічні зміни можуть бути менш чутливими або специфічними для виявлення постковідного синдрому.
2. Рівні біохімічних показників, таких як ЛДГ та феритин, знаходяться в діапазонах норми. Це може вказувати на те, що специфічні патологічні процеси, які впливають на ці показники, можуть бути менш вираженими у даній групі пацієнтів.
3. Показники СРБ перевищують верхнє значення норми у декілька разів. Це свідчити про інфекційний або запальний процес, оскільки СРБ зазвичай збільшується відповідно до таких станів.
4. Високі рівні показників системи гемостазу (АЧТЧ, ПЧ, Д-димер, фібриноген). Збільшення цих показників може свідчити про активацію системи згортання крові, що може бути пов'язане з ризиком тромбозу або запальними процесами.
5. Рівні біологічних маркерів у вакцинованих та невакцинованих пацієнтів, коливаються у різних діапазонах. Проте, рівні Д-димеру у вакцинованих пацієнтів дещо нижчі, аніж у пацієнтів без вакцинації. Це дозволяє зробити припущення про те, що вакцинація, ймовірно, полегшує перебіг захворювання.
6. Результати дослідження надають важливу інформацію для діагностики стану гемостазу та визначення ризику тромботичних ускладнень у пацієнтів з постковідним синдромом. Врахування підвищених рівнів С-реактивного білка та показників коагулограми можуть слугувати важливими маркерами для клініцистів при прийнятті рішень щодо лікування та контролю стану пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лаповець Л. Є. Клінічна лабораторна діагностика / Л. Є. Лаповець // Клінічна лабораторна діагностика / Л. Є. Лаповець. – Київ: Медицина, 2021. – (2-е). – С. 56–57.
2. Agashe, S.; Petak, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018, 14, 251–256.
3. Ahamed, J.; Laurence, J. Long COVID endotheliopathy: Hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *J. Clin. Investig.* 2022, 132, 2133.
4. Al-Aly, Z.; Bowe, B.; Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2022, 28, 1461–1467.
5. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 May;28(5):657-666.
6. Amanatidou, E.; Gkiouliava, A.; Pella, E.; Serafidi, M.; Tsilingiris, D.; Vallianou, N.G.; Karampela, I.; Dalamaga, M. Breakthrough infections after COVID-19 vaccination: Insights, perspectives and challenges. *Metab. Open* 2022, 14, 100180.
7. Antar, A.A.R.; Yu, T.; Demko, Z.O.; Hu, C.; Tornheim, J.A.; Blair, P.W.; Thomas, D.L.; Manabe, Y.C. Long COVID brain fog and muscle pain are associated with longer time to clearance of SARS-CoV-2 RNA from the upper respiratory tract during acute infection. *medRxiv* 2023.
8. Ayoubkhani, D.; Bosworth, M.L.; King, S.; Pouwels, K.B.; Glickman, M.; Nafilyan, V.; Zaccardi, F.; Khunti, K.; Alwan, N.A.; Walker, A.S. Risk of Long COVID in People Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022, 9, ofac464.

9. Baccini, Véronique, Franck Geneviève, Hugues Jacqmin, Bernard Chatelain, Sandrine Girard, Soraya Wulleme, Aurélie Vedrenne et al. "Platelet Counting: Ugly Traps and Good Advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC)." *Journal of Clinical Medicine* 9, no. 3 (2020): 808
10. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25((5)).
11. Bai Y, Wei LYT, Tian F, Jin D-Y, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020.
12. Bateman, L.; Bested, A.C.; Bonilla, H.F.; Chheda, B.V.; Chu, L.; Curtin, J.M.; Dempsey, T.T.; Dimmock, M.E.; Dowell, T.G.; Felsenstein, D.; et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin. Proc.* 2021, 96, 2861–2878.
13. Bowe, B.; Xie, Y.; Al-Aly, Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat. Med.* 2022, 28, 2398–2405.
14. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct;75(10):e14357.
15. Canas, L.S.; Molteni, E.; Deng, J.; Sudre, C.H.; Murray, B.; Kerfoot, E.; Antonelli, M.; Chen, L.; Rjoob, K.; Pujol, J.C.; et al. Profiling post-COVID syndrome across different variants of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2022.
16. Castanares-Zapatero, D.; Chalon, P.; Kohn, L.; Dauvrin, M.; Detollenaere, J.; Maertens de Noordhout, C.; Primus-de Jong, C.; Cleemput, I.; Van den Heede, K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: A comprehensive review. *Ann. Med.* 2022, 54, 1473–1487.
17. CDC: Long COVID or Post-COVID Conditions. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=Long%20COVID%20is%20broadly%20defined,with%20CDC%20and%20other%20partners> (дата звернення: 17.08.2023).

- 18.Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb;395((10223)):507–13.
- 19.Chen, C.; Hauptert, S.R.; Zimmermann, L.; Shi, X.; Fritsche, L.G.; Mukherjee, B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022, 226, 1593–1607.
- 20.Chen, G.; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 2620–2629.
- 21.Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, Sagnelli C, Bianchi M, Bernardini S, Ciccozzi M. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*. 2019;64(5-6):215-223.
- 22.Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet. Respir. Med.* 2022, 10, 761–775.
- 23.Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25((3)):2000045.
- 24.CRP Latex. URL: <https://www.anamollabs.com/crplatex.html> (Дата звернення: 14 грудня 2023).
- 25.Crystal Bockoven, Robert C Benirschke, Hong-Kee Lee, Elevated Lactate Dehydrogenase Concentrations in Plasma Compared to Serum, *Laboratory Medicine*, Volume 53, Issue 5, September 2022, Pages 479–482.
- 26.Dalamaga, M.; Karmaniolas, K.; Nikolaidou, A.; Papadavid, E. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and hypokalemia following hydrofluoric acid chemical injury. *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* 2008, 29, 541–543.
- 27.Davis, H.E.; McCorkell, L.; Vogel, J.M.; Topol, E.J. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023, 21, 133–146.

28. de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, Mohning MP, Yunt ZX, San-Millán I, Swigris JJ. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jan 1;205(1):126-129.
29. Erythrocyte sedimentation rate (ESR). URL: <https://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/bloodlab/ESR.htm> (Дата звернення: 13 грудня 2023).
30. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021; 92: 55.
31. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol*. 2021 Jul;58(3):182-187.
32. Gonzalez-Aumatell, A.; Bovo, M.V.; Carreras-Abad, C.; Cuso-Perez, S.; Domènech Marsal, È.; Coll-Fernández, R.; Goicoechea Calvo, A.; Giralt-López, M.; Enseñat Cantallops, A.; Moron-Lopez, S.; et al. Social, Academic, and Health Status Impact of Long COVID on Children and Young People: An Observational, Descriptive, and Longitudinal Cohort Study. *Children* 2022, 9, 1677.
33. Government of Canada: Post COVID-19 Condition (Long COVID). URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms/post-covid-19-condition.html> (Дата звернення: 10.07.2023).
34. Grist, J.T.; Collier, G.J.; Walters, H.; Kim, M.; Chen, M.; Abu Eid, G.; Laws, A.; Matthews, V.; Jacob, K.; Cross, S.; et al. Lung Abnormalities Detected with Hyperpolarized (129)Xe MRI in Patients with Long COVID. *Radiology* 2022, 305, 709–717.



35. Groff D, Sun A, Ssentongo A.E. et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4e2128568.
36. Guo, B.; Zhao, C.; He, M.Z.; Senter, C.; Zhou, Z.; Peng, J.; Li, S.; Fitzpatrick, A.L.; Lindström, S.; Stebbins, R.C.; et al. Long-term cardiac symptoms following COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2023.
37. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022 Feb 19;11(2):269.
38. Helms, J.; Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Fagot Gandet, F.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020, 46, 1089–1098.
39. Houben-Wilke, S.; Goërtz, Y.M.; Delbressine, J.M.; Vaes, A.W.; Meys, R.; Machado, F.V.; van Herck, M.; Burtin, C.; Posthuma, R.; Franssen, F.M.; et al. The Impact of Long COVID-19 on Mental Health: Observational 6-Month Follow-Up Study. *JMIR Ment. Health* 2022, 9, e33704.
40. Hughes, S.E.; Haroon, S.; Subramanian, A.; McMullan, C.; Aiyegbusi, O.L.; Turner, G.M.; Jackson, L.; Davies, E.H.; Frost, C.; McNamara, G.; et al. Development and validation of the symptom burden questionnaire for long COVID (SBQ-LC): Rasch analysis. *BMJ* 2022, 377, e070230.
41. HumaClot Duo<sup>plus</sup>. User manual.
42. Izquierdo-Pujol, J.; Moron-Lopez, S.; Dalmau, J.; Gonzalez-Aumatell, A.; Carreras-Abad, C.; Mendez, M.; Rodrigo, C.; Martinez-Picado, J. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front. Pediatr*. 2022, 10, 894204.
43. Jamal, S.M.; Landers, D.B.; Hollenberg, S.M.; Turi, Z.G.; Glotzer, T.V.; Tancredi, J.; Parrillo, J.E. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022, 79, 2325–2330.

44. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Dec 16;10(24):5913.
45. Karampela, I.; Christodoulatos, G.S.; Vallianou, N.; Tsilingiris, D.; Chrysanthopoulou, E.; Skyllas, G.; Antonakos, G.; Marinou, I.; Vogiatzakis, E.; Armaganidis, A.; et al. Circulating Chemerin and Its Kinetics May Be a Useful Diagnostic and Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Study. *Biomolecules* 2022, 12, 301.
46. Karampela, I.; Christodoulatos, G.S.; Vallianou, N.; Tsilingiris, D.; Chrysanthopoulou, E.; Skyllas, G.; Antonakos, G.; Marinou, I.; Vogiatzakis, E.; Armaganidis, A.; et al. Circulating Chemerin and Its Kinetics May Be a Useful Diagnostic and Prognostic Biomarker in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Study. *Biomolecules* 2022, 12, 301.
47. Kotecha, T.; Knight, D.S.; Razvi, Y.; Kumar, K.; Vimalasvaran, K.; Thornton, G.; Patel, R.; Chacko, L.; Brown, J.T.; Coyle, C.; et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J*. 2021, 42, 1866–1878.
48. Lapić, Ivana, Piva, Elisa, Spolaore, Federica, Tosato, Francesca, Pelloso, Michela and Plebani, Mario. "Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 57, no. 9, 2019, pp. 1364-1373.
49. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020.
50. Lee WE, Woo Park S, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, Viboud C. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the United States, March 1, 2020 to January 1, 2022. *Elife*. 2023 Feb 22;12:e77562.

51. Levy, N.; Koppel, J.H.; Kaplan, O.; Yechiam, H.; Shahar-Nissan, K.; Cohen, N.K.; Shavit, I. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA* 2022, 327, 2452–2454.
52. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Jan;:NEJMoa2001316.
53. Líška, D.; Liptaková, E.; Babičová, A.; Batalik, L.; Baňárová, P.S.; Dobrodenková, S. What is the quality of life in patients with long COVID compared to a healthy control group? *Front. Public Health* 2022, 10, 975992.
54. Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 3;8:702635.
55. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
56. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb;395((10224)):565–74.
57. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):396-398.
58. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021 Sep;6(9):e005427.

59. Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, Dudouet P, Eldin C, Gautret P. Clinical patterns of somatic symptoms in patients suffering from post-acute long COVID: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(4):515.
60. Nguyen, N.N.; Nguyen, Y.N.; Hoang, V.T.; Million, M.; Gautret, P. SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses* 2023, 15, 967.
61. NICE: COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Longterm Effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742#:~:text=In%20addition%20to%20the%20clinical,%20and%20post%E2%80%91COVID%E2%80%9119> (дата звернення: 19.07.2023)
62. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004 Dec;10((12 Suppl)):S8.
63. Rahman MA, Shanjana Y, Tushar MI, Mahmud T, Rahman GMS, Milan ZH, Sultana T, Chowdhury AMLH, Bhuiyan MA, Islam MR, Reza HM. Hematological abnormalities and comorbidities are associated with COVID-19 severity among hospitalized patients: Experience from Bangladesh. *PLoS One*. 2021 Jul 27;16(7):e0255379.
64. Review article: Hematologic Abnormalities Associated with Post-Acute COVID-19 Sequelae or “long-COVID”- a Systematic Review Jamie-lee Brundyn, Jamie Gillan, Indu Singh *Int. J. Bio. Lab. Sci* 2022(11)1:23-42.
65. Robert Koch Institute: RKI Information Portal on Long COVID. URL: <https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/outbreaks/COVID-19/Long-COVID/content-total.html> (дата звернення: 15.07.2023)
66. Roca-Fernandez, A.; Wamil, M.; Telford, A.; Carapella, V.; Borlotti, A.; Monteiro, D.; Thomaidis-Brears, H.; Kelly, M.; Dennis, A.; Banerjee, R.; et al. Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection. *Open Heart* 2023, 10, e002241.

67. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021 Jul 27;9(8):900.
68. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, Kurz K, Koppelstätter S, Haschka D, Petzer V, Hilbe R, Theurl M, Lehner D, Nairz M, Puchner B, Luger A, Schwabl C, Bellmann-Weiler R, Wöll E, Widmann G, Tancevski I, Judith-Löffler-Ragg, Weiss G. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020 Oct 21;21(1):276.
69. Stavileci, B.; Özdemir, E.; Özdemir, B.; Ereren, E.; Cengiz, M. De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects. *J. Electrocardiol*. 2022, 72, 44–48.
70. Terpos, E.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Elalamy, I.; Kastritis, E.; Sergentanis, T.N.; Politou, M.; Psaltopoulou, T.; Gerotziafas, G.; Dimopoulos, M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol*. 2020, 95, 834–847.
71. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, Magkos F, Dalamaga M. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(13):10458.
72. Tsilingiris, D.; Nasiri-Ansari, N.; Spyrou, N.; Magkos, F.; Dalamaga, M. Management of Hematologic Malignancies in the Era of COVID-19 Pandemic: Pathogenetic Mechanisms, Impact of Obesity, Perspectives, and Challenges. *Cancers* 2022, 14, 2494.
73. Tsuchida, T.; Hirose, M.; Inoue, Y.; Kunishima, H.; Otsubo, T.; Matsuda, T. Relationship between changes in symptoms and antibody titers after a single

- vaccination in patients with Long COVID. *J. Med. Virol.* 2022, 94, 3416–3420.
74. Tsuchida, T.; Hirose, M.; Inoue, Y.; Kunishima, H.; Otsubo, T.; Matsuda, T. Relationship between changes in symptoms and antibody titers after a single vaccination in patients with Long COVID. *J. Med. Virol.* 2022, 94, 3416–3420.
75. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb;323(11):1061.
76. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: [https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw84anBhCtARIsAISI-xeH96URVn2G8mLYI7YeKt2VN6oaQ5Y522VjEYiRifTKZsQvSUCheAaAsSBEALw\\_wcB](https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw84anBhCtARIsAISI-xeH96URVn2G8mLYI7YeKt2VN6oaQ5Y522VjEYiRifTKZsQvSUCheAaAsSBEALw_wcB) (дата звернення: 13.07.2023).
77. WHO: Post COVID-19 Condition (Long COVID). Available online: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=It%20is%20defined%20as%20the,months%20with%20no%20other%20explanation> (дата звернення: 19.07.2023).
78. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-1242.
79. Xie, Y.; Xu, E.; Bowe, B.; Al-Aly, Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022, 28, 583–590.
80. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 Nov;367((19)):1814–20.
81. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727–733.

