



Показники коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом

Дмитро Давиденко, Олександр Мотузіук, Оксана Усова, Тетяна Галапчук

Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Адреса для листування: Motuziuk.Oleksandr@vnu.edu.ua; Usova.Oksana@vnu.edu.ua

Отримано: 27.03.24; прийнято до друку: 15.05.24; опубліковано: 06.06.24

Резюме. Досліджено показники коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом віком від 24 до 80 років обох статей, з різним статусом вакцинації від коронавірусної інфекції. 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.

Було визначено, що показники системи гемостазу (АЧТГ, 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.

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.

Ключові слова: COVID-19, біомаркери, показники коагулограми, постковідний синдром.

Coagulogram indicators in patients with post-covid syndrome

Dmytro Davydenko, Oleksandr Motuziuk, Oksana Usova, Tetyana Galapchuk

Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Correspondence: Motuziuk.Oleksandr@vnu.edu.ua; Usova.Oksana@vnu.edu.ua

Abstract. Coagulogram indicators were studied in patients with post-covid syndrome aged 24 to 80 years of both sexes, with different vaccination status against coronavirus infection. Determination of coagulogram parameters in patients with post-covid syndrome is an integral part of the examination of these patients. The coagulogram includes a number of indicators, such as blood clotting time, the level of fibrinogen, platelets and other factors that determine the blood coagulation system.

It was determined that the indicators of the hemostasis system (APTT, PT, D-dimer, fibrinogen) exceed the permissible values, which indicates a significant impact of the post-covid syndrome on this system. An increase in these indicators may indicate the activation of the blood coagulation system, which may be associated with the risk of thrombosis or inflammatory processes.

The levels of biological markers in vaccinated and unvaccinated patients vary in different ranges. However, D-dimer levels in vaccinated patients are slightly lower than in unvaccinated patients. This suggests that vaccination probably alleviates the course of the disease.

The results of the study provide important information for diagnosing the state of hemostasis and determining the risk of thrombotic complications in patients with post-covid syndrome. Consideration of elevated levels of C-reactive protein and coagulogram indicators can serve as important markers for clinicians when making decisions about treatment and monitoring of patients.

Key words: COVID-19, biomarkers, coagulogram indicators, post-covid syndrome.

ВСТУП

Випадки інфекції SARS-CoV-2, поступово зменшувалися за рівнем важкості на рівні кожного

пацієнта. 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. 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.

Пост-COVID-19 синдром: ознаки і симптоми, що зберігаються під час COVID-19. Пост-COVID-19 синдром – це збірний термін для позначення стійкості симптомів у тих, хто одужав від інфекції SARS-CoV-2 після інфекційного захворювання, що тривають більше 12 тижнів і не мають альтернативного діагнозу [1].

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 [2, 3, 4].

Проаналізувавши систематичні огляди та метааналізи, котрі були спрямовані на характеристику цього стану, було визначено найпоширеніші симптоми постковідного синдрому, до яких відносять: втому, задишку, кашель, артралгію, міалгію, порушення концентрації, слабкість, непереносимість навантажень [4], біль у грудній клітці, зниження якості життя, депресія, тривога, розлади сну, розлади серцебиття, аносмію, проблеми зі шкірою. У деяких дослідженнях класифікацію симптомів постковідного синдрому було поділено на наступні групи: легеневі/респіраторні, шлунково-кишкові, ураження опорно-рухового апарату, неврологічні, серцево-судинні та розлади психічного здоров'я [5, 6, 7, 8, 9].

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 [10]. 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 [2]. Окрім підвищення Д-димеру, інші біомаркери аномалій коагуляції, такі як подовження протромбінового

часу (ПЧ) і активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), наявність тяжкої тромбоцитопенії та підвищення продуктів розпаду фібрину, можуть відображати небезпечне для життя дилемізоване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) [11, 12]. Усі ці біомаркери пов'язані з підвищеним ризиком погіршення захворювання, включаючи гострий інфаркт міокарда, венозну тромбоемболію та гострий ішемічний інсульт [13]. 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 [14]. Підвищені рівні Д-димеру і СРБ, а також зниження лімфоцитів частіше зустрічаються у пацієнтів із постковідним синдромом, ніж у тих, хто повністю одужав [15]. 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, 17]. 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.

Саме 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.

Мета роботи – проаналізувати особливості показників коагулограми у пацієнтів із постковідним синдромом для розроблення точних методів діагностики та прогнозу перебігу синдрому, що визначатимуть ефективні підходи до ведення пацієнтів із цим станом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі клініко-діагностичної лабораторії комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради (липень 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 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: вакциновані ($n=124$) та невакциновані ($n=36$). Також пацієнтів розподілили за віковими діапазонами: 24–35 років ($n=40$), 36–45 років ($n=40$), 46–60 років ($n=40$), >60 років ($n=40$).

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.

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 біомедицину (від 04.04.1997 р.), та наказу МОЗ України номер 690 від 23.09.2009 р., про наявність інформованої згоди пацієнта про участь у досліді.

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.

Визначення показників коагулограми відбувалося за допомогою напівавтоматичного аналізатора HumaClot Duo^{Plus}, що дозволяє визначити такі показники, як активований частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час, Д-димер, фібриноген тощо.

Для дослідження показників коагулограми використовували цитратну плазму. Для цього змішували 9 частин венозної крові з 1 частиною забуференого 3,2 % цитрату натрію та центрифугували суміш при 1500 обертах впродовж 15 хвилин. Плазму використовували впродовж 2 годин

Аналізатор HumaClot Duo^{Plus} 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 [4].

Статистичну обробку даних здійснювали застосовуючи статистичний пакет MedStat [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОГОВОРЕННЯ

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.

Зміна рівня АЧТЧ у пацієнтів із постковідним синдромом. Загальний середній рівень АЧТЧ зростає з $33,67 \pm 2,17$ с у віці 36–45 років до $35,9 \pm 1,89$ с у віці 24–35 та 46–60 років, а потім незначно зменшується до $35,5 \pm 2,31$ с у віці >60 років. Розкид від середнього значення зменшується від 2,73 с (24–35 років) до 2,27 с (46–60 років), але знову збільшується до 3,03 с у віці >60 років. Всі середні значення перевищують верхню межу норми (27,9 с), 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. 1).

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.

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.

Зміна рівня протромбінового часу у пацієнтів із постковідним синдромом. Загальний аналіз показників показує, що середні значення ПЧ варіюються від $84,45 \pm 3,17$ с (>60 років) до $105,85 \pm 2,45$ с (24–35 років). Розкид від середнього значення варіюється від 7,3 с (24–35 років) до 12,3 с (>60 років). Усі середні значення ПЧ перевищують верхню межу норми (14 с), вказуючи на можливі порушення системи згортання крові. Середні значення ПЧ у вікових групах 36–45 та 46–60 років ($86,67 \pm 2,31$ с і $88,8 \pm 2,48$ с відповідно) менше, ніж у молодшій групі 24–35 років ($105,85 \pm 2,17$ с), що може вказувати на більшу активність системи згортання крові у цих групах. У групі >60 років значення ПЧ також менше, ніж у молодших групах ($84,45 \pm 2,17$ с), але розкид досить великий, що може вказувати на велику варіабельність результатів у цій групі (рис. 2).

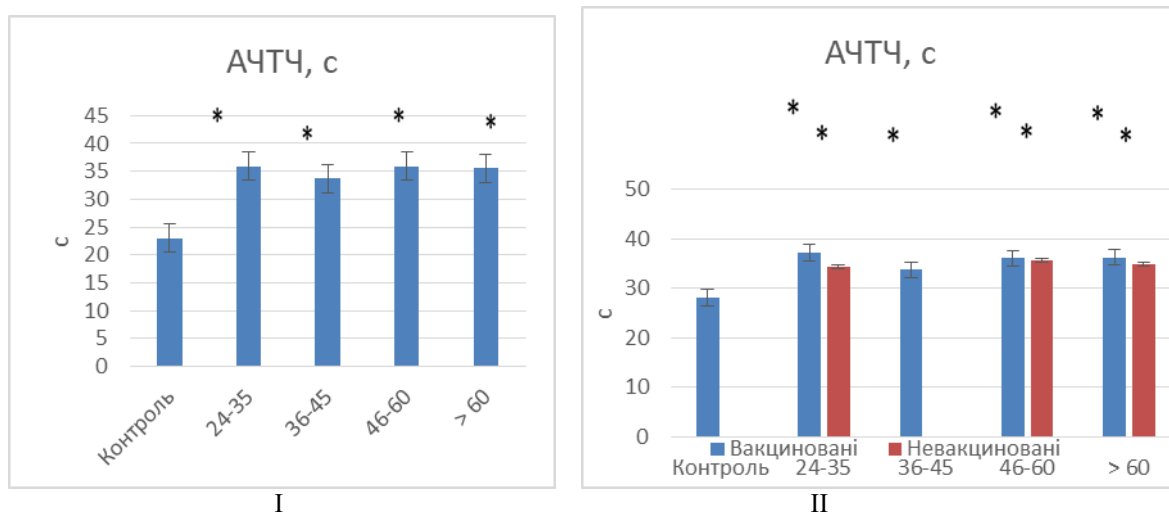


Рис. 1. Рівень АЧТЧ (с) у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень АЧТЧ (с) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II)

Примітка: * – вірогідно порівняно з контролем.

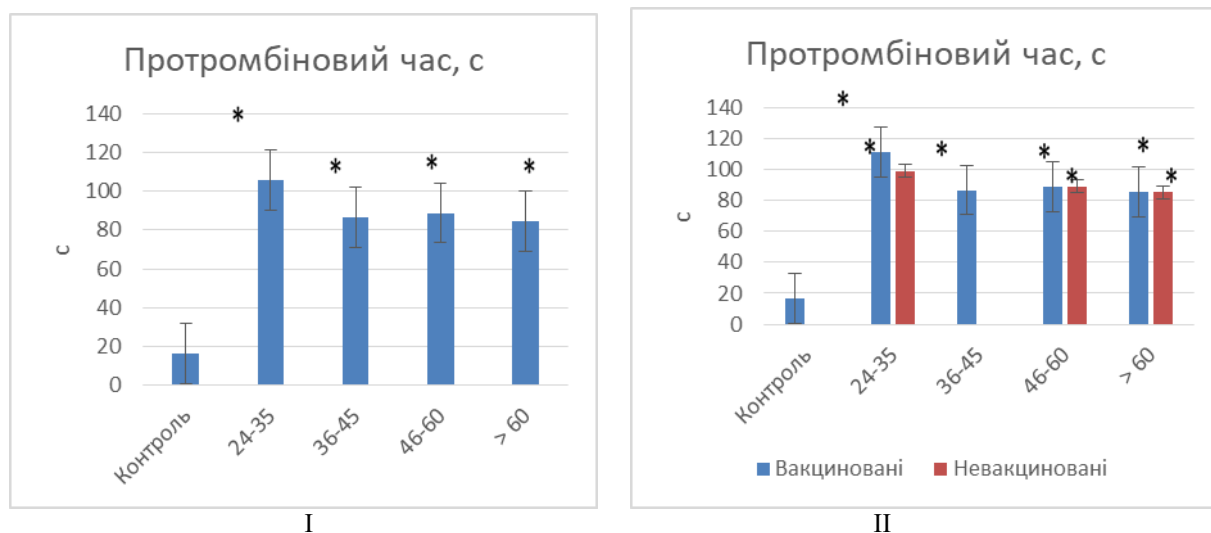


Рис. 2. Рівень ПЧ у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контролем (I) та рівень ПЧ (с) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II)

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.

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 нижчими, 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.

Зміна рівня Д-димеру у пацієнтів із постковідним синдромом. У різних наукових джерелах вказується, що рівень Д-димеру у таких пацієнтів підвищений [2, 19, 20]. В нормі цей показник сягає значень до 0,5 мкг/мл.

У наших досліджуваних, середні значення Д-димеру зростають від 1,81±0,37 мкг (24–35 років) до 6,32±1,6 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 зменшу-

ється зростанням віку, що може вказувати на меншу варіабельність результатів у старших вікових групах (рис. 3).

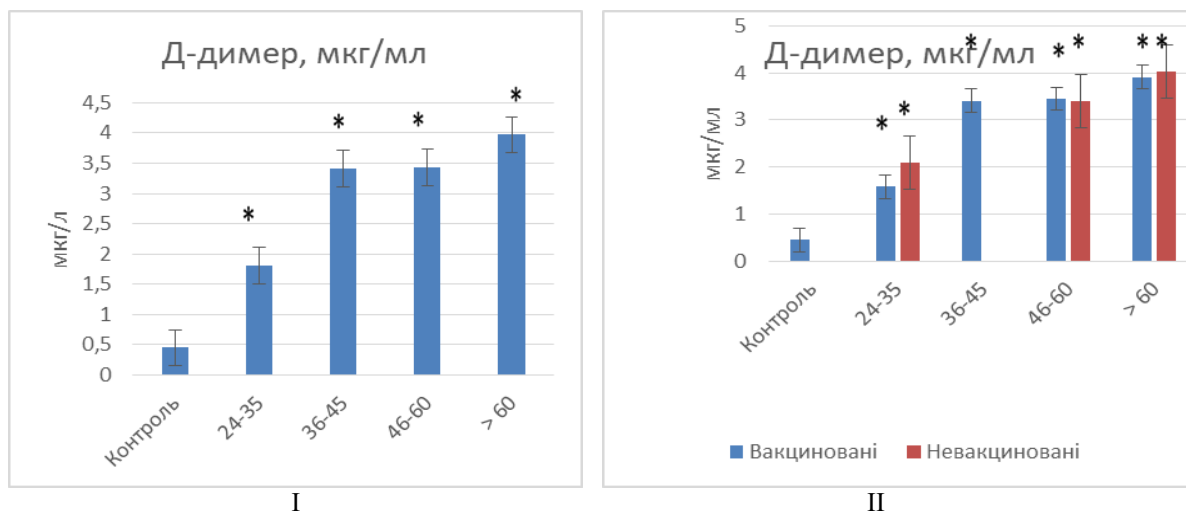


Рис. 3. Рівень Д-димеру (мкг/мл) у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем (I) та рівень Д-димеру (мкг/мл) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II)
Примітка: – вірогідно порівняно з контролем.

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.

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 вищими, ніж у не вакцинованих. У віковій групі 46–60 років немає достовірної 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.

Зміна рівня фібриногену у пацієнтів із постковідним синдромом. Середні значення фібриногену знижуються від $7,26 \pm 0,17$ г/л (24-35 років) до $6,32 \pm 0,32$ г/л (>60 років). Розкид від середнього значення варіюється від $0,11 \pm 0,01$ г/л (46-60 років) до $0,57 \pm 0,07$ 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 із зростанням віку, що може свідчити про меншу варіабельність результатів у старших вікових групах (рис. 4).

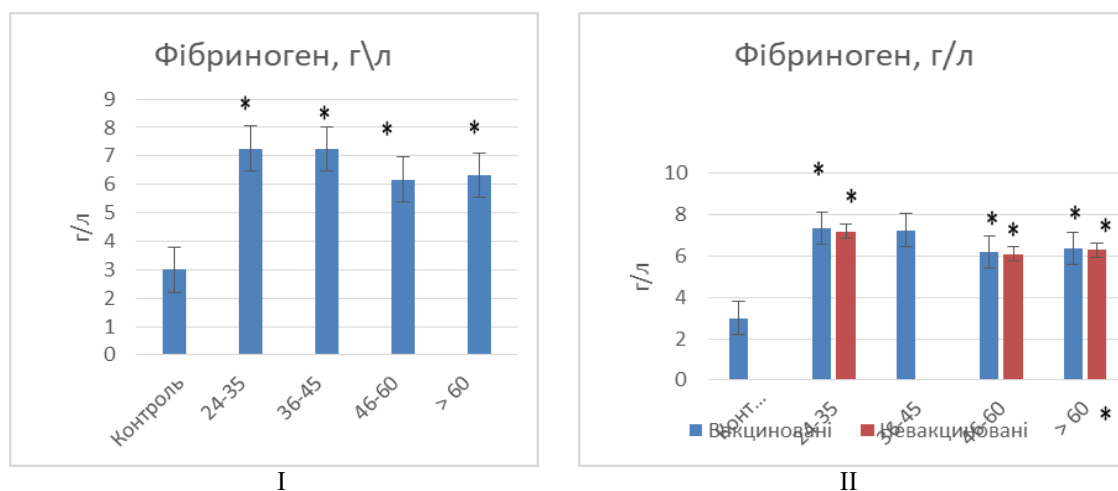


Рис. 4. Рівень фібриногену (г/л) у пацієнтів із постковідним синдромом в порівнянні з контролем (I) та рівень фібриногену (г/л) у пацієнтів із постковідним синдромом із різним статусом вакцинації (II)
Примітка: * – вірогідно порівняно з контролем.

Результати свідчать про можливі зміни у рівнях фібриногену в плазмі крові з віком. Зменшення середнього значення вмісту фібриногену може бути пов'язане із змінами в системі згортання крові та загальними фізіологічними процесами у старших вікових групах.

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 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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, p. 967.
2. Chen, C.; Haupt, 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, pp. 1593–1607.
3. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol.* 2021. 58(3), pp. 182-187.
4. HumaClot Duo^{plus}, User manual.
5. 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. P. 55.
6. 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.
7. 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 3;8:702635.
8. 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.
9. Cabrera Martimbianco A. L., Pacheco R. L., Bagattini Â. M., 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.
10. Ahamed, J., Laurence, J. Long COVID endotheliopathy: Hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *J. Clin. Investig.* 2022, 132, 2133.
11. 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, pp. 541–543.
12. Karampela, I., Christodoulatos, G. S., Vallianou, N., Tsilingiris, D., Chrysanthopoulou, E., Skyllas, G., Antonakos, G., Marinou, I.,

ВИСНОВКИ

В результаті проведених досліджень виявлено високі значення показників системи гемостазу (АЧТЧ, ПЧ, Д-димер, фібриноген). Їх збільшення може свідчити про активацію системи згортання крові, що може бути пов'язане з ризиком тромбозу або запальними процесами. Рівні біологічних маркерів у вакцинованих та невакцинованих пацієнтів, коливаються у різних діапазонах. Проте, рівні Д-димеру у вакцинованих пацієнтів дещо нижчі, ніж у пацієнтів без вакцинації. 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.

- 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, p. 301.
13. Boer E., Petrache I., Goldstein N. M., Olin J. T., Keith R. C., Modena B., Mohning M. P., Yunt Z. X., San-Millán I., Swigris J. J. 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). pp. 126-129.
14. 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, pp. 33704.
15. 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, pp. 002241.
16. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziakas, G., Dimopoulos, M. A. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, pp. 834–847.
17. 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, pp. 1473–1487.
18. Liakh, Yu. Ye., Hur'ianov, V. H., Hrytsai, O. S. Комп'ютерна техніка та методи математичної статистики. Науково-дослідницька практична діяльність у фізичній терапії: методика для самостійної підготовки до практичних занять. Луцьк: Вєзха-Друк, 2017. 97 с.
19. 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, pp. 1089–1098.
20. 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, pp. 1866–1878.