ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Чупров Иван Игоревич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мойсова Д. Л.

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....….....4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....…….....16
1.1. Общая характеристика периода поздней реконвалесценции COVID-19.....16
1.2. Система гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.....21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....38
2.1. Объект и дизайн исследования.....38
2.2. Материалы исследования.....43
2.3. Методы исследования.....45
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19.....52
3.1. Клинические данные у пациентов основной группы исследования в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.....55
3.2. Лабораторная и инструментальная характеристика периода поздней реконвалесценции у стационарных пациентов с COVID-19 молодого и среднего возраста.....66
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПО ДАННЫМ ТРАДИЦИОННЫХ КЛОТТИНГОВЫХ ТЕСТОВ.....75
4.1. Клинические проявления нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.....75
4.2. Лабораторные данные нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.....77
ГЛАВА 5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНОГО СПОСОБА ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19.....83
5.1. Результаты теста тромбодинамики в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.....83

5.2. Взаимосвязь клинических и лабораторных изменений в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 и нарушений гемостаза по результатам теста тромбодинамики.....86
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19.....95
6.1. Влияние терапии ПОАК на тромбодинамику и клинико-лабораторные показатели у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией.....95
6.2. Влияние терапии сулодексидом на тромбодинамику и лабораторные показатели у пациентов с умеренной гиперкоагуляцией.....100
6.3. Показатели теста тромбодинамики у пациентов без медикаментозной коррекции.....104
ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19.....108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....116
ВЫВОДЫ.....126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....129
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Известно, что перенесенный COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) вызывает длительный симптомокомплекс [62, 88, 146], который рассматривается как постковидный синдром [12, 19, 20]. По мнению В. Г. Акимкина и соавт., 2022 [9] и А. В. Горелова и соавт., 2025 [10,11] постковидный синдром — это период реконвалесценции после острой стадии инфекционного заболевания, который может продолжаться до 6 месяцев (ранняя реконвалесценция) и до нескольких лет (поздняя реконвалесценция) [6, 11, 13, 16]. В основе постковидного синдрома возможен хронический тромбоваскулит, который связывают с прямым поражением эндотелия сосудов при COVID-19 [11, 14].

Важной проблемой периода поздней реконвалесценции COVID-19 являются тромботические осложнения, совокупная частота которых достигает 7,13% [47, 71, 73, 136, 149]. Предполагается, что микротромбоз является причиной так называемого «мозгового тумана» [94, 129], сердечно-сосудистых, легочных и других проявлений постковидного синдрома [41, 81, 85, 112, 155]. В единичных работах показано, что протромботическое состояние с повышением в крови фактора VIII, ингибитора активатора плазминогена тканевого типа, волчаночного антикоагулянта, характерное для острого периода COVID-19, может сохраняться более 3–х месяцев после выписки из стационара [44, 71, 126, 148]. Однако максимальная продолжительность гиперкоагуляции у перенесших COVID-19 пациентов до сих пор не установлена. При этом диагностика протромботического состояния в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 сопряжена со значительными трудностями, так как изменения клоттинговых тестов и уровня D-димера встречались редко [8, 10, 48, 65, 113, 126, 159]. Глобальные тесты оценки гемостаза, широко использующиеся в остром периоде COVID-19 [40, 75], в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 применялись крайне редко, их роль в диагностике неясна.

С другой стороны, есть работы, убедительно демонстрирующие одинаковую частоту тромбозов и кровотечений после выписки из стационара по

поводу COVID-19 и вообще отсутствие увеличения риска тромботических событий в постковиде по сравнению с реконвалесцентным периодом других тяжелых заболеваний [63, 136, 149, 151]. Поэтому необходимость в тромбопрофилактике после окончания стационарного лечения остается спорной.

В России продленная тромбопрофилактика после выписки из стационара может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: сильно ограниченная подвижность, тромбоз глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц, носительство ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, мутация фактора V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системные заболевания соединительной ткани, продолжающаяся гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов) [2]. Рекомендации Национальных институтов здоровья Соединённых Штатов Америки (NIH USA) более жесткие: абсолютному большинству перенесших COVID-19 тромбопрофилактика не нужна; показаниями являются только 4 и более балла по модифицированной шкале International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE VTE) и сочетание 2–х и более баллов по IMPROVE VTE с более чем двукратным повышением уровня D-димера [43, 60, 104]. При этом Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) одобрила использование только ривароксабана в дозе 10 мг/сутки максимальной продолжительностью 31–39 дней. В России рекомендованы эноксапарин (40 мг/сут), ривароксабан 10 мг/сутки и апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки на 30–45 дней после выписки [2]. Рекомендации Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ) [12] предполагают применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированных гепаринов (НФГ) для профилактики тромбоэмболических синдромов в постковидном периоде для всех пациентов

длительностью до нескольких месяцев, дозами ПОАК, в 2 раза превышающими рекомендованные Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ). Убедительная доказательная база таких рекомендаций отсутствует.

Перспективным направлением терапии постковидного синдрома считается протекция эндотелия (применение дефибротида, сулодексида) [38, 123, 148], однако на сегодняшний день эффективность эндотелиопротекторов не определена.

Таким образом, значимость гемостазиологических нарушений в периоде реконвалесценции COVID-19 несомненна. Однако, в настоящее время остается много нерешенных вопросов, касающихся клинических проявлений, диагностики, патогенеза и коррекции нарушений гемостаза у перенесших COVID-19. Изучению этих актуальных и практически значимых вопросов посвящена наша работа.

Степень разработанности темы исследования

Предпосылкой для выполнения диссертационного исследования является пандемия COVID-19, ее актуальность в структуре инфекционной патологии, полисистемный характер клинических проявлений как в острый период, так и в период реконвалесценции.

Известно, что в патогенезе коронавирусной инфекции важную роль играет ковид-ассоциированная коагулопатия. Этой проблеме посвящено большое количество исследований в острый период заболевания [82, 98, 124, 138], в том числе доказана эффективность применения антикоагулянтной терапии [110, 124]. В последующем было продемонстрировано, что коагулопатия сохраняется и в реконвалесцентном периоде [73, 101, 114, 123, 138, 149], что послужило движущим фактором комплексного изучения патологии гемостаза. Основными направлениями исследований в постковиде являются клинические тромботические события, действие антикоагулянтной терапии, определение групп риска тромбозов и (или) кровотечений.

В настоящее время остается нерешенным ряд клинических вопросов, в частности установление длительности и характера нарушений гемостаза в отдаленном периоде (через 6–9 месяцев) реконвалесценции COVID-19. Помимо

этого, важным аспектом представляется оптимальная диагностика нарушений гемостаза в постковиде с точки зрения доступности и эффективности. Ввиду возможного разнообразия вариантов течения коагулопатии у реконвалесцентов COVID-19 особую значимость приобретает разработка алгоритмов диспансерного динамического наблюдения за пациентами этой категории.

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют унифицированные подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19. В связи с этим, опираясь на итоги предшествующих отечественных и зарубежных исследований, разработка персонализированной тактики ведения пациентов с гемостазиологическими нарушениями на этапе восстановления после коронавирусной инфекции представляется целесообразной и востребованной.

Цель исследования

Коррекция нарушений гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 на основании комплексной клинико-лабораторной характеристики системы гемостаза в периоде поздней реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Задачи исследования

1. Дать клинико-лабораторную характеристику периода поздней реконвалесценции у стационарных пациентов с COVID-19 молодого и среднего возраста.
2. Определить клинические и лабораторные признаки нарушений гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19.
3. Изучить информативность интегрального способа оценки гемостаза у пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.
4. Оценить эффективность терапевтических стратегий коррекции гемостаза у пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.
5. Усовершенствовать алгоритм дифференцированной коррекции патологии гемостаза у пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые установлено изменение системы гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 (через 6 и 9 месяцев после перенесенного COVID-19) в виде длительной гиперкоагуляции.

Впервые показано, что в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста клинически значимые тромботические осложнения встречаются редко (в 1% случаев)

Получена достоверная связь патологии системы гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде с метаболическим синдромом (ОР = 3,5 [95% ДИ 1,33 – 9,2; p<0,05]), сахарным диабетом 2 типа (ОР = 2,5 [95% ДИ 1,1 – 17,7; p<0,05]), гендерными различиями (ОР = 0,65 [95% ДИ 0,25 – 0,98; p<0,05]).

При сохраняющейся гиперкоагуляции впервые доказан высокий риск выпадения волос (ОР=2,4 [95% ДИ 1,5 – 5; p<0,05] и снижения памяти (ОР=2,0 [95% ДИ 1,7 – 4,8; p<0,05].

Впервые показано, что применение ривароксабана в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель приводит к достоверному улучшению показателей тромбодинамики (p<0,05); к уменьшению выраженности проявлений алопеции, «мозгового тумана», панкреатодисфункции (p<0,05) в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19.

У пациентов в периоде поздней реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 впервые показана ограниченная эффективность сулодексида при умеренной гиперкоагуляции (нормокоагуляция достигнута лишь в 16% случаев).

Теоретическая и практическая значимость

Теоретически значимым аспектом работы является изучение клинических, лабораторных, инструментальных особенностей, отражающих состояние системы гемостаза у реконвалесцентов COVID-19, которые позволили получить новые сведения о патогенезе отдаленного периода реконвалесценции.

Для интегральной оценки гемостаза у пациентов в периоде поздней реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 предложен современный

тест тромбодинамики и показано его преимущество перед локальными методами оценки состояния гемостаза.

На современном методическом уровне, с использованием теста тромбодинамики и клоттинговых методов оценки гемостаза, определены пациенты с гиперкоагуляционными изменениями после перенесенной коронавирусной инфекции (80%), которым проведена медикаментозная коррекция гемостазиологических нарушений.

Пациентам с выраженной гиперкоагуляцией доказана эффективность приема ривароксабана в профилактической дозировке 10 мг/сут на 12 недель с последующим контролем теста тромбодинамики. Не рекомендовано применение сулодексида в дозе 500 ЛЕ на 12 недель с целью коррекции гиперкоагуляции у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде по причине недостаточной эффективности.

Представлен научно обоснованный и разработанный в ходе исследования алгоритм диагностической и терапевтической тактики ведения пациентов с нарушениями в системе гемостаза в период поздней реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, который позволит снизить риск тромботических осложнений и выраженность некоторых клинических проявлений у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

С учётом поставленной цели и задач, методология исследования основана на системном подходе и включает последовательное применение методов клинического наблюдения, сравнительного анализа и обобщения данных.

Исследование проведено в одноцентровом, когортном, ретроспективно-проспективном, сравнительном, нерандомизированном дизайне. Использовались клинические, лабораторные, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования. Применялись приёмы описательной статистики, сравнительного анализа и корреляционного анализа для установления комплексных взаимосвязей между исследуемыми параметрами, а также расчёт

отношений шансов и рисков для оценки ассоциаций факторов с изучаемыми исходами.

Результаты, изложенные в главе собственных исследований, послужили базой для формулирования выводов и практических рекомендаций. В заключительной части работы автором обозначены направления для последующей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. У всех пациентов молодого и среднего возраста в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 сохраняется как минимум один стойкий симптом, связанный с перенесенной коронавирусной инфекцией; у 30% пациентов - 2 и более клинических симптома. Тяжесть острого периода не влияет на клинические проявления позднего реконвалесцентного периода. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще регистрируются слабость, одышка, тахикардия в периоде реконвалесценции. У женщин установлена достоверная связь с отечностью, тахикардией, снижением памяти на недавние события и выпадением волос; у мужчин – с усталостью. У реконвалесцентов COVID-19 статистически значимое отличие установлено для уровней маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), биохимических показателей (холестерин, амилаза), показателей ОАМ (удельный вес, содержание белка), аутоиммунных маркеров (Ат к ТПО). На КТ органов грудной клетки наиболее частыми изменениями в периоде поздней реконвалесценции были фиброз и дисковидные ателектазы, на УЗИ щитовидной железы впервые выявлены кисты, узлы и признаки аутоиммунного тиреоидита.

2. В позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста клинически значимый тромбоз встречается в 1% случаев. Большинство параметров коагулограммы не отличаются от контроля, однако регистрируются статистически значимые укорочения ПТВ и ТВ, что соответствует изменениям острого периода. Гиперфибриногенемия установлена в 25% случаев и ассоциирована с ожирением, а также коррелирует с уровнями СРБ и СОЭ. Уровень D-димера снижается в 14 раз по сравнению с острым периодом, а его повышение наблюдается только у 7% пациентов молодого и среднего

возраста. Значимых изменений со стороны тромбоцитарного звена гемостаза не обнаружено.

3. Оптимальным методом диагностики нарушений гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 является тест тромбодинамики, выявляющий гиперкоагуляцию у 80% пациентов. Метаболический синдром является значимым фактором риска гиперкоагуляции у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19. У пациентов с гиперкоагуляцией отмечается значимая связь нарушений гемостаза с дисфункцией щитовидной и поджелудочной желез, а также повышенным риском алопеции и снижения памяти.

4. Медикаментозная коррекция выраженной гиперкоагуляции ривароксабаном в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель приводит к нормализации параметров теста тромбодинамики в 64% случаев, сопровождается регрессом когнитивных нарушений («мозговой туман»), алопеции и панкреатодисфункции (снижение уровней амилазы и липазы в крови, уменьшение стеатореи). Сулодексид в дозе 500 ЛЕ/сут в течение 12 недель при умеренной гиперкоагуляции приводит к нормализации системы гемостаза только в 16% случаев, без достоверной динамики клинико-лабораторных показателей. У пациентов без медикаментозной коррекции не происходит восстановления показателей тромбодинамики к 9-му месяцу периода реконвалесценции.

5. Усовершенствованный алгоритм дифференцированной коррекции состояния гемостаза в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 приводит к профилактике поздних тромботических событий, уменьшению выраженности симптомокомплекса: алопеции, «мозгового тумана», панкреатодисфункции.

Внедрение результатов работы в практику

Создана и зарегистрирована база данных «Состояния системы гемостаза и возможности коррекции изменений в позднем постковидном периоде на основании клинико-лабораторных данных» № 2024623616 от 20.08.2024 г.

Разработанный алгоритм коррекции нарушений системы гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 используется в практической работе ГБУЗ

"Специализированная клиническая инфекционная больница" министерства здравоохранения Краснодарского края (МЗКК) г. Краснодар, ГБУЗ «Инфекционная больница №2» МЗКК, г. Сочи и рекомендован для использования амбулаторно-поликлиническими учреждениями МЗКК, уполномоченными проведением углубленной диспансеризации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Результаты исследования вошли в образовательные программы «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (36 ч.), «Актуальные вопросы новой коронавирусной инфекции» (36 часов) на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) и используются для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

Личное участие соискателя

Личный вклад автора охватывал все стадии исследовательского процесса: от планирования дизайна до клинической работы с пациентами, включая отбор по критериям, осмотр, забор проб, участие в инструментальной диагностике, назначение и контроль антикоагулянтной терапии. Соискателем также были сформированы и статистически обработаны базы данных основной и контрольной выборок. Автором предложена схема диспансерного наблюдения для пациентов, перенесших COVID-19, с обоснованием сроков и объёма диагностических мероприятий. Итогом исследования стали сформулированные автором научные положения, выводы и практические рекомендации, а также подготовка 10 публикаций и оформление диссертационной работы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность полученных результатов определяется применением принципов доказательной медицины, репрезентативностью выборки и адекватностью объёма исследований целям работы. Представленные в диссертации научные выводы и практические рекомендации опираются на

достаточный объём клинико-лабораторного материала. Защищаемые положения, выводы и рекомендации аргументированы и непосредственно вытекают из выполненных исследований. Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику в ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница" МЗКК г. Краснодар, ГБУЗ «Инфекционная больница №2» МЗКК, г. Сочи, а также интегрированы в образовательный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные положения работы были доложены и обсуждены:

– XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (24-26 мая 2021 г., Москва);

– XIV Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (10-11 июня 2021 г., Краснодар);

– VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (26-29 октября 2021 г., Сочи);

– XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (28-30 марта 2022 г., Москва);

– XV Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (19-29 мая 2022 г., Краснодар);

– IX Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (8-11 ноября 2022 г., Сочи);

– X конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (24-25 ноября 2022 г., Москва);

– XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (27-29 марта 2023 г., Москва);

– XVI Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (18-19 мая 2023 г., Краснодар);

– XVII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (16-17 мая 2024 г., Краснодар);

В окончательном виде диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии, кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и рекомендована к защите 19 октября 2026 года, протокол №23.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные результаты работы согласуются с паспортом специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты выполненного исследования в полной мере отвечают областям научных изысканий, регламентированным пунктами 2, 3 и 4 паспорта данной специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах, содержит 18 таблиц, 35 рисунков. Состоит из введения, литературного обзора современной литературы, описания методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки

темы. В список литературы включены 161 источник, из них 16 – на русском языке и 145 – на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика периода поздней реконвалесценции COVID-19

Снижение летальности при COVID-19 сместило фокус здравоохранения на долгосрочные полисистемные последствия, которые существенно ухудшают качество жизни пациентов. Эксперты ВОЗ, используя метод Дельфи, сформулировали критерии постковидного синдрома: состояние, развивающееся у лиц с подтверждённой или вероятной SARS-CoV-2-инфекцией, при котором симптомы сохраняются не менее двух месяцев и не могут быть объяснены другим заболеванием, при этом отсчёт ведётся от трёх месяцев с момента дебюта COVID-19 [133]. При этом ВОЗ не выделяет внутренних периодов течения, фиксируя лишь факт сохранения симптомов через 3 месяца.

В рекомендациях Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE) постковидный синдром определяется как состояние, при котором симптомы сохраняются более 12 недель после острой инфекции и не находят иного объяснения [40]. NICE также предлагает чёткую периодизацию всего течения COVID-19: острый COVID-19 (до 4 недель), продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 недель) и постковидный синдром (более 12 недель). Схожую логику, но с более дробным делением, предложили Fernández-de-las-Peñas и соавт. (2021), выделив потенциально связанные с инфекцией симптомы (до 4–5 недель), острые постковидные симптомы (5–12 недель), длительные постковидные симптомы (12–24 недель) и персистирующие постковидные симптомы (более 24 недель). Эти классификации стали основой для многих последующих исследований и клинических рекомендаций.

В российской научной литературе постковидный синдром рассматривается как период реконвалесценции, то есть закономерный этап инфекционного процесса, а не отдельное заболевание. В.Г. Акимкин и соавт. (2022) отмечают, что «период реконвалесценции COVID-19 имеет системные проявления, которые могут быть как лёгкими, так и тяжёлыми». Авторы подчёркивают, что период

реконвалесценции COVID-19 может продолжаться до нескольких лет [9], фактически выделяя его длительную природу. А.В. Горелов и соавт. (2025) дают более развёрнутую характеристику, определяя постковидный синдром как период реконвалесценции после острой стадии инфекционного заболевания, который может продолжаться до 6 месяцев (ранняя реконвалесценция) и до нескольких лет (поздняя реконвалесценция). Ссылаясь на классическую периодизацию инфекционного процесса по В.И. Покровскому, авторы прямо указывают, что выздоровление (реконвалесценция) подразделяется на раннюю и позднюю фазу [10,11]. Термин «период поздней реконвалесценции» активно используется в современных диссертационных исследованиях. В работах А.С. Конторщикова (2024), И.Д. Решетниковой (2026) и В.А. Тургеля (2025) данный период выделяется как самостоятельный этап наблюдения после перенесённой коронавирусной инфекции [6, 16, 13].

Таким образом, выделение поздней реконвалесценции как самостоятельного периода является устоявшейся практикой в российской научной литературе, что в полной мере согласуется с международными подходами и позволяет корректно интерпретировать результаты настоящего исследования в контексте мировых данных.

Актуальность этого терминологического уточнения становится очевидной при обращении к эпидемиологическим данным: десятки миллионов человек (по консервативным данным, 65 миллионов во всем мире) страдают стойкими симптомами перенесенной COVID-19 [3, 52], с частотой 10–30% у амбулаторных пациентов, 50–70% у госпитализированных и 10–12% у вакцинированных [18, 22, 33, 37]. Ретроспективный анализ медицинских карт в США показал, что 20% выживших после COVID-19 в возрасте 18–64 лет и 25% лиц ≥65 лет имели по крайней мере один стойкий симптом или нарушение функции органов, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией [33]. В крупном канадском исследовании выявлено, что у 17,2% взрослых сохраняются симптомы характерные для Long-COVID, чаще об этом сообщали женщины (22%), чем мужчины (12,5%). Также каждый пятый сообщил об ограничениях в

повседневной жизни (от 2,5% при бессимптомном течении заболевания до 36,4% при тяжелой степени тяжести) [41]. Ballering AV et al., 2022, (Нидерланды) в проспективном популяционном обсервационном когортном исследовании сообщили о сохраняющихся симптомах через 3–5 месяцев у 12,7% пациентов [23]. Состояние после COVID-19 затрагивает людей с низким риском смертности от COVID-19, в том числе молодых людей без сопутствующих заболеваний. Проспективное исследование в Великобритании, показало, что 70% лиц старше 18 лет с сохраняющимися симптомами имели нарушения в одном или нескольких органах через 4 месяца после заражения [46]. Основными факторами, влияющими на долгосрочные последствия COVID-19 названы: тяжелое течение острого периода, средний и пожилой возраст, женский пол, депривация, два и более сопутствующих заболевания [59, 83]. В последнем крупнейшем метаанализе (52 исследования с участием не менее 100 пациентов) показано, что как минимум один симптом сохраняется у 73,1% (95% ДИ 44,2-90,3%) исследуемых через 4–8 месяцев и у 75% (95% ДИ 56,4-87,4%) через 8–12 месяцев [89].

В основе постковидного синдрома лежит многофакторный патогенез, включающий персистенцию вируса, хроническое воспаление, иммунную дисрегуляцию, аутоиммунитет, метаболические нарушения и эндотелиальную дисфункцию [52]. Ключевым звеном, связывающим все эти механизмы, является повреждение эндотелия, которое рассматривается как центральный патогенетический фактор не только в остром периоде, но и при Long COVID [38, 150]. Основными механизмами эндотелиальной дисфункции при COVID-19 являются прямое вирусное повреждение, затяжное иммуновоспаление и тканевая гипоксия [15, 38, 102, 150]. Эти процессы запускают каскад взаимосвязанных реакций — иммунотромбоз, характеризующийся активацией эндотелия, образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, высвобождением фактора Виллебранда и последующей адгезией и агрегацией клеток крови [150]. Именно эти механизмы лежат в основе нарушений гемостаза, которые будут подробно рассмотрены в следующих разделах.

Клинические и лабораторные особенности позднего реконвалесцентного периода

Через 5 лет после начала пандемии COVID-19 получено множество данных, свидетельствующих о широком спектре последствий в органах и системах — включая повышенный риск возникновения и утяжеления сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических и психических расстройств, метаболических нарушений (диабет и дислипидемия), заболеваний почек и желудочно-кишечного тракта [30, 132, 154, 155, 156, 157].

В 2023 году опубликованы два крупных метаанализа, оценивающих клинические проявления в постковидном периоде. В одном из них группа учёных из Великобритании и США проанализировала данные 120 исследований с продолжительностью наблюдения от 12 недель до 12 месяцев и размером выборки не менее 100 человек. Наиболее часто встречались следующие жалобы и симптомы: утомляемость — 21,6% (95% ДИ 2,5–74,7%), нарушение дыхания — 14,9% (95% ДИ 1,6–64,9%), проблемы со сном — 13,2% (95% ДИ 1,2–64,9%), парестезия — 11,3% (95% ДИ 0,7–69,5%), снижение памяти и внимания — 10,1% (95% ДИ 0,8–60,2%), выпадение волос — 7,2% (95% ДИ 0,5–56,7%). Изменения в лёгких встречались у 38,9% (95% ДИ 3,4–91,9%), патология сердца — у 6% (95% ДИ 0,1–79,3%), неврологическая патология — у 5,3% (95% ДИ 0,5–36,5%) [89].

В другом метаанализе оценивали сохраняющиеся симптомы у госпитализированных пациентов. Большинство пациентов сообщали по крайней мере об одном симптоме во все моменты времени: в промежуток от ≥1 до <4 месяцев — 61% (95% ДИ 42,1–77,2%), от ≥4 до <8 месяцев — 73,1% (95% ДИ 44,2–90,3%) и 75% (95% ДИ 56,4–87,4%) при сроках от ≥8 до <12 месяцев. Двумя наиболее частыми симптомами были усталость (от ≥1 до <4 месяцев: 29,3%, 95% ДИ 20,1–40,6%; от ≥8 до <12 месяцев: 49,3%, 95% ДИ 38,0–60,6%) и одышка (от ≥1 до <4 месяцев: 19,6%, 95% ДИ 12,8–28,7%; от ≥8 до <12 месяцев: 15,1%, 95% ДИ 7,2–28,7%) [140].

Исследование Bowe и соавт. (2023) с использованием показателя DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) продемонстрировало значительное кумулятивное бремя потери здоровья из-за постковидных осложнений. Среди негоспитализированных пациентов через 2 года после

заражения было зарегистрировано 70,8 (95% ДИ 57,8–84,0) случаев постковидных изменений на 1000 человек, что соответствует 80,4 (95% ДИ 71,6–89,6) DALY на 1000 человек. В группе госпитализированных пациентов эти показатели были значительно выше: 316,4 (95% ДИ 302,8–328,2) случаев на 1000 человек и 642,8 (95% ДИ 596,9–689,3) DALY на 1000 человек [29].

Важно отметить, что состояние после COVID-19 затрагивает не только пожилых и коморбидных пациентов, но и молодых людей без сопутствующих заболеваний. Проспективное исследование в Великобритании показало, что 70% лиц старше 18 лет с сохраняющимися симптомами имели нарушения в одном или нескольких органах через 4 месяца после заражения [46]. Основными факторами, влияющими на долгосрочные последствия COVID-19, названы: тяжёлое течение острого периода, средний и пожилой возраст, женский пол, депривация, два и более сопутствующих заболевания [59, 83].

Сложность и многогранность патогенеза постковидных изменений определяют тот факт, что в настоящее время отсутствуют узкоспециализированные лабораторные или инструментальные методы для верификации данного состояния. Клинические особенности, а также лабораторные данные и биомаркеры не могут быть с уверенностью отнесены к длительному COVID [159, 160].

Метаанализ, объединивший данные 23 исследований, продемонстрировал у реконвалесцентов COVID-19 статистически значимое повышение уровней СРБ, D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и лейкоцитов по сравнению с группой контроля. После дополнительного анализа чувствительности лимфоциты и IL-6 также оказались достоверно повышенными у пациентов с постковидными проявлениями. Важно отметить, что повышение D-димера, ЛДГ и лимфоцитов было характерно для пациентов с органной дисфункцией, верифицированной с помощью визуализирующих и функциональных методов, тогда как увеличение IL-6 наблюдалось у пациентов с длительным сохранением клинических симптомов [158].

Согласно данным метаанализа, включившего 22 исследования, концентрация IL-6 в крови реконвалесцентов COVID-19 оказалась выше, чем в группе здоровых лиц и у пациентов, перенёсших инфекцию без последствий, но оставалась ниже значений, характерных для острого периода. Являясь признанным маркёром системного воспаления и неблагоприятного прогноза при острой COVID-19, IL-6 может служить полезным лабораторным предиктором уже через 4 недели после инфицирования, указывая на повышенный риск формирования затяжного течения [158].

Повышенный уровень IL-6 у пациентов с постковидным синдромом регистрировался вплоть до 7 месяцев наблюдения в нескольких исследованиях [58, 115, 137]. Это указывает на то, что персистирующее воспаление является ключевым механизмом, поддерживающим клинические проявления постковидного синдрома.

В работе Son и соавт. (2023) показано, что циркулирующие антинуклеарные аутоантитела у пациентов, перенёсших COVID-19, предсказывают симптомы длительного COVID. Уровни ANA были повышены через 12 месяцев после инфекции и коррелировали с повышением ФНО-альфа и СРБ, а также ассоциировались с усталостью, одышкой и кашлем [131].

Таким образом, лабораторные маркеры постковидного синдрома отражают сохраняющийся воспалительный процесс, однако их диагностическая ценность ограничена из-за неспецифичности и вариабельности, что требует разработки более точных подходов к оценке состояния пациентов, особенно в отношении нарушений системы гемостаза.

1.2 Система гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

Сложность оценки тромботических и геморрагических рисков в постковидном периоде связана с тем, что основная часть данных получена в первые 30–40 дней после выписки. Это не позволяет переносить эти результаты на поздние сроки, а разнородность дизайнов дополнительно затрудняет обобщение [73, 136, 149].

В работе Giannis и соавт. (2020) проанализированы данные 4906 пациентов в течение 92,0±13,8 дней после выписки. За этот период ВТЭ развилась у 1,55% (76 пациентов), артериальные тромбозы — у 1,71%, большие кровотечения — у 1,73% [60]. К основным факторам риска ВТЭ отнесены: анамнестические указания на тромбоз (ОШ 4,29; 95% ДИ 3,35–5,50), наследственная отягощённость (ОШ 4,07; 95% ДИ 2,30–7,20), тромбофилия (ОШ 4,07; 95% ДИ 2,30–7,20) и показатель IMPROVE-DD ≥4 (ОШ 3,64; 95% ДИ 2,91–2,08) [60].

Согласно результатам работы Lund и соавт. (2021), в которую вошли 10498 пациентов, перенесших COVID-19, частота тромботических событий через 6 месяцев после дебюта инфекции составила всего 0,2% [101]. Метаанализ Zuin и соавт. (2022) показал, что частота ВТЭ после выписки составляла 1,63% при наблюдении в среднем 61,7 дней, причём она была положительно ассоциирована с возрастом (p=0,03) и мужским полом (p=0,04), тогда как в отношении продолжительности наблюдения отмечена отрицательная связь (p=0,012) [161]. Частота венозных тромбоэмболических осложнений в общей выборке составила 0,8% (95% ДИ 0,44–1,28), артериальных — 0,75% (95% ДИ 0,27–1,47) — таковы данные наиболее крупного метаанализа, обобщившего результаты 102779 пациентов [104]. Приведённые данные, а также результаты ряда других актуальных исследований, подтверждают низкую частоту тромботических осложнений в периоде реконвалесценции COVID-19 [101, 102, 104], что послужило основанием для отказа NIH от рекомендаций по рутинной тромбопрофилактике после выписки [40].

Вместе с тем, отдельные исследования указывают на более высокую частоту тромботических осложнений при наличии факторов риска (ожирение, сахарный диабет, возраст ≥50 лет, коморбидность) [65, 71, 113]. В качестве независимого предиктора венозных тромбоэмболических осложнений в периоде реконвалесценции выступал уровень D-димера, превышающий 3 мг/л на момент выписки из стационара. [126].

В новейшем генетическом исследовании (2025) показано, что каждое увеличение генетически предсказанного риска венозной тромбоэмболии

ассоциировано с 1,21-кратным увеличением шансов длительного COVID (95% ДИ 1,08–1,35) [72]. Это подтверждает, что протромботический фон является не только следствием, но и потенциальной причиной развития постковидного синдрома.

Клинические проявления, ассоциированные с нарушениями гемостаза

Персистирующая эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и микротромбообразование находят своё клиническое отражение в широком спектре симптомов, характерных для постковидного синдрома.

Одним из наиболее частых проявлений является диффузная алопеция, которая встречается у 25–37% пациентов в периоде поздней реконвалесценции. Воспалительные цитокины в сочетании с дисбалансом коагуляции приводят к образованию микротромбов в сосудистом русле кожи головы, что нарушает кровоснабжение волосяных фолликулов и способствует их преждевременному переходу в фазу телогена [41, 90].

Когнитивные нарушения («мозговой туман») также связаны с микротромботическими изменениями в сосудах головного мозга [94, 129]. В исследовании Muys и соавт. (2025) показано, что когнитивные нарушения ассоциированы с повышенным образованием тромбина и эндотелиальной дисфункцией [109]. Микротромбоз в сосудах головного мозга может приводить к хронической гипоперфузии и нейровоспалению, что клинически проявляется снижением памяти, внимания и снижением работоспособности.

Панкреатодисфункция является ещё одним клиническим проявлением, ассоциированным с нарушениями гемостаза в постковидном периоде. В исследовании Lazar и соавт. (2025) показано, что у пациентов с тяжёлой SARS-CoV-2-инфекцией повышение панкреатических ферментов часто сопровождается повышением D-димера, что указывает на статистическую связь между активацией коагуляции и биохимическими нарушениями поджелудочной железы [92]. Эндотелиит и иммунотромбоз могут приводить к очаговой ишемии, ферментативной активации поджелудочной железы, что клинически проявляется панкреатодисфункцией в постковидном периоде.

Среди сердечно-сосудистых проявлений, ассоциированных с нарушениями гемостаза, следует отметить тахикардию, аритмии, боль в груди и ортостатическую непереносимость. В исследовании TUN-EndCOV (n=798) показано, что эти симптомы значительно ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией после поправки на возраст, пол, сахарный диабет, гипертонию, дислипидемию и тяжесть острой инфекции [34].

Лабораторные маркеры нарушений гемостаза

Традиционные лабораторные тесты, такие как коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, тромбиновое время), в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 часто остаются в пределах референсных значений или демонстрируют лишь незначительные изменения, что не позволяет надёжно выявить сохраняющуюся гиперкоагуляцию у большинства пациентов [8, 10, 48, 65, 113, 126, 159]. Однако ряд специфических маркеров указывает на персистирующий протромботический фенотип.

Данные о динамике D-димера в постковидном периоде неоднозначны. С одной стороны, его повышение (25,3–42% случаев) ассоциируется с пожилым возрастом (старше 50 лет), наличием сопутствующих заболеваний и лечением в ОРИТ [56, 58, 65, 134]. Уровень ≥3 мг/л перед выпиской рассматривается как фактор риска ВТЭ [113], а его сочетание с гиперурикемией — как предиктор лёгочной дисфункции через 3 месяца [25]. С другой стороны, по данным ряда исследований, к 3–4-му месяцу уровень D-димера нормализуется и не отличается от контроля [126, 159].

Сохранение эндотелиальной дисфункции в постковидном периоде подтверждается динамикой ключевых гемостазиологических маркеров. Повышение фактора VIII, фактора Виллебранда (vWF), образование его мультимеров и увеличение соотношения vWF/ADAMTS-13, характерные для острой фазы COVID-19 [3, 4, 65, 91], в периоде реконвалесценции претерпевают разнонаправленные изменения. Уровень vWF остаётся повышенным у 30% пациентов к концу 2-го месяца, но нормализуется к 4-му месяцу [65, 126]. В отличие от него, фактор VIII сохраняет статистически значимое повышение как

через 2, так и через 4 месяца после выписки [65, 126], что наряду с увеличением тромбомодулина указывает на персистирующую эндотелиопатию.

Длительное (не менее 2 лет) сохранение повышенных уровней фактора Виллебранда (в среднем 254%) и фактора VIII (229%) у пациенток с длительным COVID, значимо отличающихся от контроля ($p=0,0046$ и $p<0,0001$), отмечено в исследовании Bellone и соавт. (2024) [25]. В работе Turner и соавт. (2024) также подтверждено значительное повышение уровня vWF, наряду с повышением PECAM-1, E-селектина и других маркеров эндотелиальной дисфункции [146].

О подавлении фибринолитической активности в постковидном периоде свидетельствуют данные von Meijenfeldt и соавт. (2021): через 4 месяца реконвалесценции у пациентов зафиксированы статистически значимо повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и сниженная концентрация плазмин-антиплазминового комплекса (PAP) [126]. Дополнительным подтверждением служит превышение верхней границы нормы α-2-антиплазмина у пациентов с длительным COVID, что также способствует формированию протромботического дисбаланса [146].

Повышение уровня фибриногена >4 г/л отмечено у значительной доли пациентов в постковидном периоде. В работе Garcia-Larragoiti и соавт. (2023) продемонстрирована корреляция между активным иммунотромботическим состоянием и сохранением симптоматики после COVID-19, причём хронические воспалительные состояния, такие как метаболический синдром, способствуют персистенции иммунотромбовоспаления [71]. У пациентов с ожирением отмечены более высокие уровни фибриногена и СРБ по сравнению с контролем [71]. В исследовании Simón-Rueda и соавт. (2025) повышенные уровни фибриногена, протромбина и тромбина были одними из ключевых маркеров, отличавших пациентов с длительным COVID от полностью выздоровевших [128]. Повышение фибриногена коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), что указывает на связь гиперкоагуляции с персистирующим системным воспалением [65, 71].

Таким образом, лабораторные маркеры постковидного синдрома отражают сохраняющийся воспалительный и протромботический процесс, однако их диагностическая ценность ограничена из-за неспецифичности и вариабельности.

Интегральные методы оценки гемостаза

Как было показано в предыдущем разделе, традиционные клоттинговые тесты в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 часто остаются в пределах референсных значений или демонстрируют лишь незначительные сдвиги, это связано с тем, что данные тесты были разработаны для выявления грубых нарушений свёртывания, связанных с риском кровотечений и контроля антикоагулянтной терапии, а не для оценки тонких протромботических сдвигов, характерных для воспалительных и постинфекционных состояний [4, 76]. D-димер, отражая активность фибринолиза, может оставаться нормальным при наличии микротромбозов, которые не сопровождаются массивным системным фибринолизом [95, 140]. В связи с этим, для адекватной оценки риска тромботических осложнений в постковидном периоде всё большее внимание уделяется интегральным (глобальным) тестам, которые позволяют оценить систему гемостаза в комплексе, моделируя реальные процессы коагуляции в условиях, приближенных к физиологическим [4, 14].

Тест генерации тромбина (ТГТ) является одним из наиболее изученных глобальных тестов в контексте постковидных нарушений. Он позволяет оценить общий потенциал плазмы к образованию тромбина, что отражает баланс между про- и антикоагулянтными факторами. В отличие от стандартной коагулограммы, ТГТ даёт интегральную оценку всей системы свёртывания, включая влияние естественных антикоагулянтов.

В исследовании с участием 97 пациентов с постковидным синдромом, соответствующих критериям длительности симптомов не менее 2 месяцев, выявлено повышенное образование тромбина, причём это повышение было более выраженным при добавлении в тест-систему тромбомодулина, что свидетельствует о резистентности к физиологическим антикоагулянтным механизмам. Авторы заключили, что у пациентов в постковидном периоде

сохраняется стойкая тромбовоспалительная дисрегуляция, проявляющаяся повышенной генерацией тромбина in vitro и сниженной ингибицией тромбина даже в присутствии тромбомодулина [109].

Важным результатом этого исследования стало то, что, несмотря на повышенную генерацию тромбина, соотношение VWF(Ag)/ADAMTS-13 у большинства пациентов нормализовалось (медиана 0,91) по сравнению с острым периодом COVID-19, где это соотношение достигало 6,07. Однако у 11,3% пациентов сохранялось повышенное соотношение (≥1,5), ассоциированное с пожилым возрастом и гипоперфузией лобных долей головного мозга. Эти данные указывают на то, что у некоторых пациентов эндотелиальная дисфункция и протромботический дисбаланс сохраняются в течение длительного времени после перенесённой инфекции [109].

Ранее, в работах Fogarty и соавт. (2021) и von Meijenfeldt и соавт. (2021), также было показано, что через 2–4 месяца после острой инфекции у пациентов с длительным COVID-19 регистрируется стойкое повышение генерации тромбина (укорочение времени образования и увеличение пика), что указывает на стойкое протромботическое состояние [65, 126].

Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) оценивает вязкоэластические свойства цельной крови, начиная с образования сгустка и заканчивая его лизисом. Важным преимуществом ROTEM перед плазменными тестами является учёт влияния клеточных элементов крови (лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов) на процесс коагуляции, благодаря чему этот метод в большей степени соответствует физиологическим условиям.

В проспективном исследовании Loutsidi и соавт. (2024) с участием 62 госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией ROTEM выполнялся при поступлении, при клиническом ухудшении, на выписке, через 1 и 3 месяца после выписки. Наиболее значимым результатом стало то, что пациенты с гиперкоагуляцией по ROTEM на выписке и через 1 месяц имели повышенный риск персистирующих симптомов через 1 и 3 месяца, а также нарушения диффузионной способности лёгких через 3 месяца. В многофакторном анализе

гиперкоагуляция по ROTEM на выписке и женский пол были независимыми факторами риска сохранения симптомов через 1 месяц. Авторы делают вывод, что ROTEM-показатели во время госпитализации могут предсказывать пост-острые последствия COVID-19, а чрезмерная коагуляция может вносить вклад в патогенез длительного COVID [99].

Ранее считалось, что показатели ROTEM нормализуются уже через 3–6 месяцев после выписки из ОРИТ [71, 102]. Однако новые данные показывают, что гиперкоагуляция по ROTEM в период госпитализации может предсказывать постковидные осложнения, что делает этот метод ценным для раннего выявления групп риска.

Тест тромбодинамики (ТД) является относительно новым глобальным методом оценки гемостаза, который позволяет визуализировать пространственный рост сгустка в бедной тромбоцитами плазме. В отличие от ТГТ и ROTEM, ТД даёт информацию не только о скорости образования сгустка, но и о его структуре (плотность) и наличии спонтанного тромбообразования, что особенно важно для диагностики гиперкоагуляции [4, 14, 150].

В остром периоде COVID-19 тромбодинамика успешно применялась для коррекции антикоагулянтной терапии и прогнозирования тромбозов [106, 150]. В исследовании Vuimo и соавт. (2022) показано, что длительная гиперкоагуляция, выявленная с помощью тромбодинамики (3 и более дней), является сильным предиктором тромбоза (AUC = 0,83), а дозирование низкомолекулярных гепаринов под контролем тромбодинамики позволяет значительно снизить частоту тромботических осложнений у тяжёлых пациентов с COVID-19 [150].

В периоде поздней реконвалесценции данные по тромбодинамике до настоящего времени были единичны. В работе Artemyeva и соавт. (2021) у 47 реконвалесцентов через 2–6 месяцев после выписки выявлено подавление образования сгустка (снижение скорости роста, размера и плотности) на фоне усиления фибринолиза, что авторы расценили как компенсаторную реакцию на перенесённое тромбовоспаление [21]. В то же время, в исследовании Николаевой и соавт. (2023) с помощью теста тромбодинамики у 36 женщин с постковидной

алопецией выявлено смещение гемостаза в сторону гиперкоагуляции [7]. Ввиду неоднозначности результатов немногочисленных исследований, требуется продолжение анализа нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19, в частности — с привлечением теста тромбодинамики как чувствительного инструмента оценки.

Каждый из рассмотренных интегральных методов имеет свои преимущества и ограничения. ТГТ, оценивая общий тромбиновый потенциал плазмы, позволяет выявить резистентность к тромбомодулину, однако не учитывает клеточные элементы крови. ROTEM, напротив, оценивает вязкоэластические свойства цельной крови с учётом влияния клеточных элементов, что делает его более приближенным к физиологическим условиям, а также обладает прогностической ценностью в отношении риска пост-острых осложнений. Тромбодинамика, визуализируя пространственный рост сгустка, оценивает не только скорость его образования, но и структуру, а также наличие спонтанного тромбообразования, что обеспечивает её уникальную чувствительность к гиперкоагуляционным состояниям.

Таким образом, интегральные методы оценки гемостаза обладают высокой чувствительностью и могут служить ценным инструментом для диагностики нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19, когда традиционные лабораторные тесты часто не дают полной картины. Внедрение этих методов в клиническую практику направлено на своевременное выявление пациентов с высоким риском тромботических осложнений и объективную оценку эффективности антикоагулянтного лечения.

Терапевтические стратегии коррекции нарушений гемостаза в постковидном периоде

Дискуссионным в научных кругах остаётся вопрос как о необходимости, так и о продолжительности применения антикоагулянтов у пациентов после перенесённой COVID-19. С одной стороны, убедительные доказательства персистирующего протромботического состояния и повышенного риска тромботических осложнений в постковидном периоде обосновывают

продолжение антикоагулянтной терапии [71, 73, 123]. С другой стороны, ряд исследований демонстрирует низкий абсолютный риск тромбозов после выписки из стационара и отсутствие убедительных доказательств пользы рутинной продлённой тромбопрофилактики [102, 119].

В систематическом обзоре и метаанализе 2026 года, включившем данные более 10 000 пациентов с постковидным синдромом, показано, что тромбопрофилактика (ривароксабан, апиксабан или эноксапарин в профилактических дозах) значимо снижает серьёзные неблагоприятные исходы почти на 50% без пропорционального увеличения риска кровотечений [95]. Эти данные подтверждают целесообразность применения антикоагулянтов у пациентов с высоким риском ВТЭ, однако вопрос о продолжительности терапии остаётся открытым.

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК)

Прямые пероральные антикоагулянты, в частности ривароксабан и апиксабан, в настоящее время являются наиболее изученными препаратами для тромбопрофилактики в постковидном периоде.

В исследовании MICHELLE изучалась эффективность ривароксабана для продлённой тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19, отобранных по шкале IMPROVE (≥4 баллов или 2–3 балла в сочетании с D-димером >500 нг/мл). Пациенты получали ривароксабан в дозе 10 мг/сут или не получали антикоагулянтов в течение 35 дней [120]. В качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинация симптоматической ВТЭ, смерти от ТЭЛА, артериальной тромбоэмболии, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также бессимптомной ВТЭ, выявленной при инструментальном скрининге. Частота тромбозов в группе ривароксабана составила 3% (5 пациентов) против 9% (15 пациентов) в контрольной группе (ОР 0,33; 95% ДИ 0,13–0,9); симптоматические ВТЭ зафиксированы у 1 и 10 пациентов соответственно [120]. Однако интерпретация результатов ограничена открытым дизайном, включением бессимптомных событий и нерепрезентативностью выборки (две трети пациентов не соответствовали критериям включения) [42].

В исследовании Fiedler и соавт. (2023) показано, что профилактическое применение ривароксабана в раннем постковидном периоде снижает частоту госпитализаций по поводу фибрилляции предсердий и частоту внезапной сердечной смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 [53]. Это указывает на возможные дополнительные кардиопротективные эффекты ривароксабана, выходящие за рамки профилактики ВТЭ.

Снижение неблагоприятных исходов у пациентов с высоким риском ВТЭ после выписки (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,41–0,67; p=0,000) и отсутствие значимого роста больших кровотечений (ОШ 1,64; 95% ДИ 0,95–2,82; p=0,075) — таковы результаты метаанализа Dai и соавт. (2023), обобщившего восемь исследований (10148 пациентов) [43].

В то же время, исследование Frost и соавт. (2025) не выявило доказательств того, что применение пероральных антикоагулянтов во время острой COVID-19 инфекции ассоциировано со снижением риска развития длительного COVID. Напротив, в общей популяции пользователи пероральных антикоагулянтов демонстрировали повышенный риск развития длительного COVID [56]. Это подчёркивает необходимость тщательного отбора пациентов для продлённой антикоагулянтной терапии.

Вопрос безопасности продлённой антикоагулянтной терапии приобретает особую актуальность в свете данных о повышенном риске кровотечений у пациентов с длительным COVID. Частота кровотечений у пациентов с ТЭЛА и COVID-19 на фоне продлённой антикоагулянтной терапии была значимо выше, чем у пациентов без COVID-19 (10,5% против 2,1%, p=0,001), согласно данным многоцентрового когортного исследования Li и соавт. (2025). У пациентов с длительным COVID риск кровотечений был ещё выше (HR=3,29; 95% ДИ 1,28–8,49). Независимыми предикторами кровотечений у пациентов с длительным COVID являлись: активное злокачественное новообразование (ОШ=9,3), хроническая болезнь почек (ОШ=13,98) и кровотечение в острой фазе COVID-19 (ОШ=23,73) [95]. Эти данные подчёркивают необходимость тщательной

стратификации риска кровотечений перед назначением продлённой антикоагулянтной терапии.

Эндотелиопротекторы

Эндотелиопротективная терапия рассматривается как перспективное направление в лечении постковидного синдрома ввиду ключевого вклада эндотелиальной дисфункции в его патогенез. В этом контексте заслуживает внимания сулодексид — природный гликозаминогликан, сочетающий антитромботическое и профибринолитическое действие, репаративное влияние на эндотелий и благоприятный профиль безопасности, характеризующийся очень низким риском кровотечений [5, 74].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (2025) с участием 206 пациентов в ранней фазе реконвалесценции COVID-19 оценивалось влияние сулодексида (250 ЛЕ 2 раза в сутки) на биомаркеры эндотелиальной дисфункции в течение 8 недель. Результаты показали, что в группе сулодексида наблюдалось статистически значимое снижение уровней тромбомодулина (25,2 ± 7,9 vs 29,9 ± 14,7 нг/мл, p=0,03), фактора Виллебранда (232 ± 131 vs 266 ± 122 U/dL, p=0,02) и интерлейкина-6 (12,5 ± 13,2 vs 16,2 ± 16,5 пг/мл, p=0,03) по сравнению с плацебо. Уровни D-димера и С-реактивного белка также были снижены в группе сулодексида [24]. Авторы заключили, что сулодексид оказывает защитное действие против тромбовоспаления и эндотелиального повреждения у пациентов в фазе реконвалесценции COVID-19 [24].

Эти данные согласуются с результатами симпозиума по перспективам длительного COVID (Cardiovascular Symposium on Perspectives in Long COVID, 2025), где было отмечено, что препараты, направленные на гликокаликс и коагуляцию, такие как сулодексид, продемонстрировали определённые преимущества при длительном COVID, однако эти данные получены в исследованиях с ограниченным числом наблюдений и требуют подтверждения в более крупных работах [32]. Ранее, в исследовании TUN-EndCOV, сулодексид

также показал способность улучшать эндотелиальную дисфункцию и уменьшать боль в груди и сердцебиение у пациентов с длительным COVID [34].

В экспериментальных работах сулодексид достоверно ингибировал ИЛ-6 [35, 119], дополнительно усиливал фибринолитическую активность сыворотки за счёт увеличения соотношения tPA/PAI-1 и оказывал защитное действие на эндотелиальные клетки, подвергнутые воздействию сыворотки пациентов после SARS-CoV-2 инфекции. Однако важно отметить, что эти данные получены преимущественно в лабораторных условиях in vitro, а клинические исследования ограничены небольшими выборками.

Дефибротид — ещё один препарат, рассматриваемый как потенциальный эндотелиопротектор при постковидном синдроме. В обзоре Richardson и соавт. (2021) показано, что дефибротид может быть эффективен для лечения эндотелиальной дисфункции, связанной с вирусными и постинфекционными синдромами, однако клинические данные по его применению при постковидном синдроме отсутствуют [123].

Клинические рекомендации

На сегодняшний день отсутствует единый консенсус относительно тактики ведения пациентов с нарушениями гемостаза в постковидном периоде. Профессиональные сообщества предлагают различные подходы.

Стратегия ведения реконвалесцентов COVID-19 в Российской Федерации предполагает проведение селективной продлённой тромбопрофилактики после выписки из стационара. В соответствии с этим подходом, пациентам с персистирующим высоким риском ВТЭ и низким риском кровотечений могут назначаться профилактические дозы НМГ или ПОАК на период до 35 дней [2]. Отбор кандидатов на пролонгированную профилактику рекомендуется проводить с использованием шкалы IMPROVE VTE (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала IMPROVE VTE

Фактор риска	**Балл**
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Известная врожденная или приобретенная тромбофилия, приводящая к повышению риска венозных тромбозов (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме карциномы кожи – не меланомы) в любое время последние 5 лет в состоянии ремиссии более 6 месяцев, не требующее активной химиотерапии или дополнительного лечения	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥1 дня (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст старше 60 лет	1

Примечание: продленная профилактика после выписки может быть рассмотрена у пациентов с суммой баллов больше 4 или при сочетании суммы баллов 2–3 с концентрацией D-димера в крови во время госпитализации выше верхней референсной границы.

Недостаточность доказательной базы для пациентов с высоким риском ВТЭ и низким риском кровотечений не позволяет NIH дать чёткие рекомендации относительно продлённой антикоагулянтной терапии. Рутинное продолжение профилактики после выписки не рекомендовано при отсутствии иных показаний [40].

Американское общество гематологии в обновлённых рекомендациях (2025) отмечает, что в качестве опции для снижения риска ВТЭ в постковидном периоде может рассматриваться продлённая тромбопрофилактика ривароксабаном в профилактической дозе в течение примерно 30 дней, преимущественно у больных с сохраняющимися факторами риска [43].

По мнению Международного общества по тромбозу и гемостазу, оправдано рассмотрение вопроса о продлённой тромбопрофилактике ривароксабаном (профилактическая доза, до 30 дней) у пациентов после COVID-19 для снижения риска ВТЭ [56].

Московское городское научное общество терапевтов [12] предполагает применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированных гепаринов (НФГ) для профилактики тромбоэмболических синдромов в постковидном периоде для всех пациентов длительностью до нескольких месяцев, дозами ПОАК, в 2 раза превышающими рекомендованные Министерством здравоохранения Российской Федерации. Убедительная доказательная база таких рекомендаций отсутствует.

Анализ современных терапевтических стратегий показывает, что, несмотря на убедительные доказательства персистирующей гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции в постковидном периоде, единого подхода к фармакологической коррекции этих нарушений не существует. Применение ривароксабана в профилактической дозе (10 мг/сут) в течение 30–35 дней у пациентов с высоким риском ВТЭ (по шкале IMPROVE и/или повышенному D-димеру) имеет наиболее убедительную доказательную базу, однако требует тщательной оценки риска кровотечений, который может быть повышен у пациентов с длительным COVID. Сулодексид демонстрирует многообещающие результаты в снижении маркеров эндотелиальной дисфункции и тромбовоспаления, однако его клиническая эффективность требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Персонализированный подход к выбору терапии, основанный на объективной оценке состояния системы гемостаза с использованием

интегральных методов, позволяет выявить пациентов с сохраняющейся гиперкоагуляцией, которые потенциально получат наибольшую пользу от продлённой антикоагулянтной терапии, и минимизировать риск необоснованного назначения антикоагулянтов пациентам без значимых гемостазиологических нарушений.

Заключение

Проведённый анализ литературы подтверждает, что в патогенезе постковидного синдрома ключевую роль играют нарушения системы гемостаза. В ходе обзора были рассмотрены основные аспекты этой проблемы в соответствии с задачами настоящего исследования.

Анализ терминологии и периодизации показал, что постковидный синдром в российской научной литературе рассматривается как период реконвалесценции, который может продолжаться до 6 месяцев (ранняя реконвалесценция) и до нескольких лет (поздняя реконвалесценция), что соответствует международным классификациям.

В ходе обзора выявлены клинические и лабораторные признаки нарушений гемостаза, ассоциированные с постковидным синдромом. К клиническим проявлениям относятся диффузная алопеция, когнитивные нарушения («мозговой туман»), панкреатодисфункция, а также сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия, аритмии, боль в груди, ортостатическая непереносимость). Лабораторные маркеры включают повышение уровня D-димера, фактора VIII, повышение PAI-1 и α-2-антиплазмина, а также гиперфибриногенемию, ассоциированную с ожирением и персистирующим воспалением. Однако традиционные клоттинговые тесты часто остаются в пределах референсных значений, что ограничивает их диагностическую ценность.

Благодаря высокой чувствительности глобальные методы оценки гемостаза (ТГТ, ROTEM, тромбодинамика) могут эффективно использоваться для диагностики гемостазиологических нарушений у пациентов в периоде поздней реконвалесценции COVID-19. ТГТ позволяет выявить резистентность к тромбомодулину и персистирующую гиперкоагуляцию, ROTEM даёт

прогностическую информацию относительно риска постковидных осложнений, а тромбодинамика, благодаря своей способности визуализировать спонтанное тромбообразование, обладает уникальной чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям. Вместе с тем, результаты единичных работ с применением тромбодинамики в периоде реконвалесценции противоречивы, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Анализ терапевтических стратегий показал, что единого подхода к фармакологической коррекции нарушений гемостаза в постковидном периоде не существует. Применение ривароксабана в профилактической дозе (10 мг/сут) в течение 30–35 дней у пациентов с высоким риском ВТЭ имеет наиболее убедительную доказательную базу, однако требует тщательной оценки риска кровотечений. Сулодексид демонстрирует многообещающие результаты в снижении маркеров эндотелиальной дисфункции и тромбовоспаления, однако его клиническая эффективность требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Таким образом, проведённый обзор литературы свидетельствует о целесообразности и необходимости дальнейшего научного изучения состояния системы гемостаза в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19, включая применение чувствительных интегральных тестов и оценку персонализированной коррекции нарушений гемостаза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено в 2021–2022 годах на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС (ныне – кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Клинической базой кафедры являлось государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» (ГБУЗ «СКИБ») Министерства здравоохранения Краснодарского края.

В рамках проведенного диссертационного исследования использованы клинический, лабораторный, иммунологический, инструментальный и статистический методы исследования.

Для достижения цели обследованы 100 пациентов только молодого и среднего возраста (M=49,7 ± 8,46 лет), перенесшие среднетяжелое (n=55) и тяжелое (n=45) течение COVID-19. Контрольную группу, обследованную амбулаторно, составили 30 условно здоровых человек (M=47,9±6 лет), не переносившие коронавирусную инфекцию (клинически и серологически) и не вакцинированные от COVID–19. Этическая экспертиза исследования проведена локальным комитетом (протокол № 11 от 18.03.2021), одобрение получено. При проведении исследования руководствовались этическими нормами, закреплёнными Хельсинкской декларацией (2000 г.) и Женевской конвенцией о правах человека (1997 г.). Исследование проведено в дизайне одноцентрового когортного ретроспективно-проспективного сравнительного нерандомизированного.

Первым этапом, после изучения имеющихся публикаций, научных данных и оценки актуальности исследования, с учётом статистически обоснованного объёма выборки, проведен ретроспективный анализ и отбор 100 стационарных карт пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию 6 месяцев назад в ГБУЗ «СКИБ» г.Краснодар, и набор 30 условно-здоровых пациентов в контрольную группу. Дизайн исследования представлен на рисунке 1

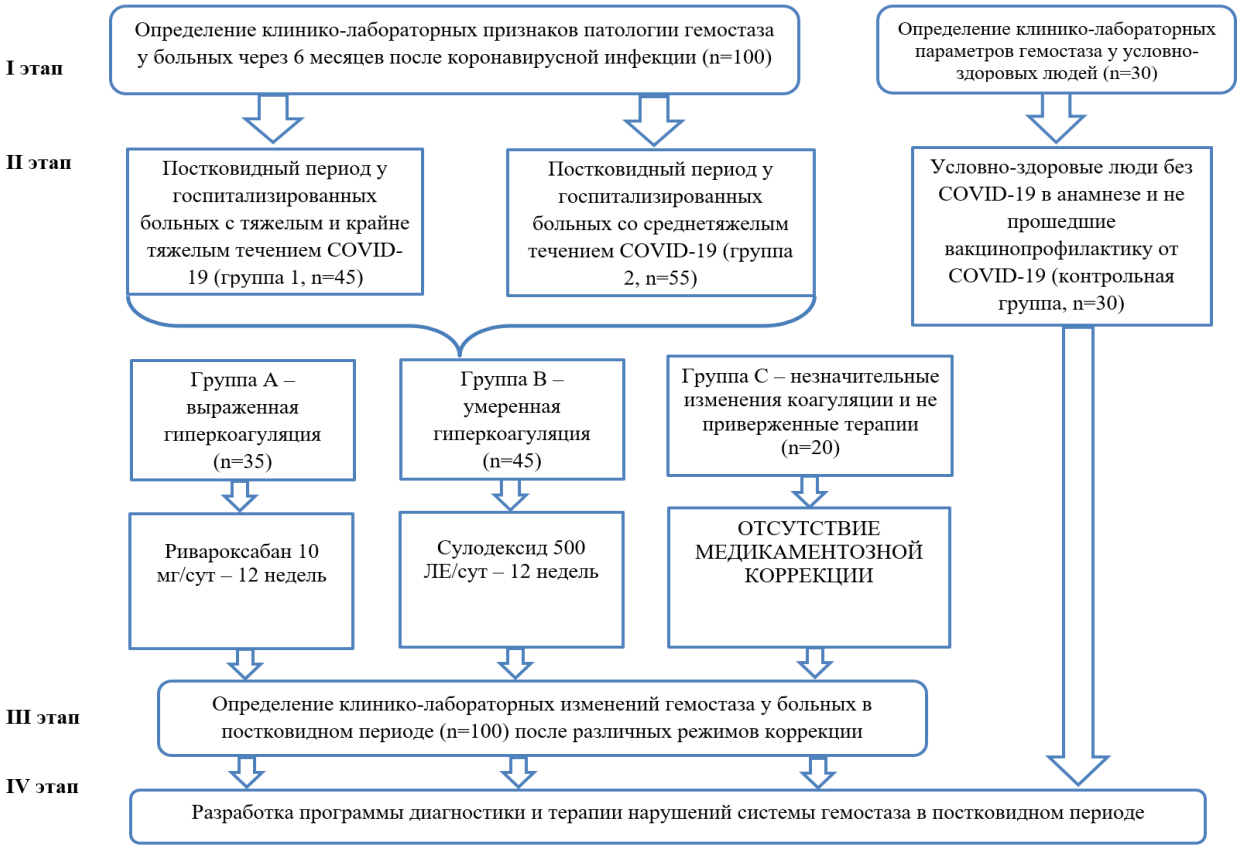


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациенты приглашены для очного участия в исследовании, разделены на группы в зависимости от степени тяжести острого периода, согласно действующим на момент исследования Временным методическим рекомендациям № 11 и 12 от 2021 г. Среднетяжелое течение констатировано при: Т тела > 38 °С, ЧДД > 22/мин, одышке при физических нагрузках, изменениях при КТ (рентгенографии), типичных для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2), SpO2 < 95%, СРБ сыворотки крови > 10 мг/л. Тяжелое течение – при ЧДД > 30/мин, SpO2 <= 93%, PaO2/FiO2 <= 300 мм рт. ст.; снижении уровня сознания, ажитации; нестабильной гемодинамики (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); изменениях в легких при КТ (рентгенографии), типичных для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4); лактате артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 балла. Крайне тяжелое течение: ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для

вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ-4 или картина ОРДС).

После получения добровольного информированного согласия, пациентов в реконвалесцентном периоде обследовали по общепринятым стационарным критериям: клинико-эпидемиологически, лабораторно-инструментально, что более подробно представлено в разделе 2.3. «Методы исследования». Условно-здоровым гражданам выполнен тест тромбодинамики (ТД).

На втором этапе на основании тромбодинамики сформированы три группы. Группы А и В получали терапию в течение 12 недель: ривароксабан 10 мг/сут (выраженная гиперкоагуляция) и сулодексид 250 ЛЕ дважды в сутки (умеренная гиперкоагуляция) соответственно. Группа С (нормокоагуляция, минимальные нарушения или отсутствие приверженности) не получала препаратов, влияющих на гемостаз.

Отбор участников в исследование проводился на основании заранее определённых критериев включения и невключения.

Критерии включения пациентов в исследование (когорта принимающих ривароксабан, группа А):

– Возраст от 18 до 60 лет;

– Госпитализация 6 месяцев назад в «ковидный госпиталь» ГБУЗ СКИБ с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 (с наличием медицинской документации);

– Степень тяжести острой коронавирусной инфекции по критериям временных методических рекомендаций – среднетяжелое, тяжелое течение;

– Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Показание к назначению ривароксабана: профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ);

Критерии исключения пациентов из исследования (когорта принимающих ривароксабан, группа А):

– Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;

– Возраст младше 18 и старше 60 лет;

– Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);

– Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга);

– Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.);

– Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью;

– Беременность и период грудного вскармливания;

– Тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина <15мл/мин);

– Наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная

мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза;

– Отказ пациента от проведения исследования.

Критерии включения пациентов в исследование (когорта принимающих сулодексид, группа В):

– Возраст пациентов от 18 до 60 лет;

– Госпитализация 6 месяцев назад в «ковидный госпиталь» ГБУЗ СКИБ с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 (с наличием медицинской документации)

– Степень тяжести острой коронавирусной инфекции по критериям временных методических рекомендаций – среднетяжелое, тяжелое течение;

– Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

– Показание к назначению сулодексида: ангиопатия с повышенным риском тромбообразования;

Критерии исключения пациентов из исследования (когорта принимающих сулодексид, группа В):

– Геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови;

– Возраст младше 18 и старше 60 лет;

– Гиперчувствительность к компонентам препарата;

– Беременность I триместр.

– Отказ пациента от проведения исследования.

Критерии включения пациентов в исследование (контрольная группа):

– Возраст пациентов от 18 до 60 лет;

– Отсутствие подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе (серологически, клинически, эпидемиологически);

– Отсутствие вакцинации от COVID-19;

– Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования (контрольная группа):

– Возраст младше 18 и старше 60 лет;

– Подтвержденный диагноз COVID-19 в анамнезе или на момент исследования (серологически, клинически, эпидемиологически);

– Вакцинация от COVID-19;

– Отказ пациента от проведения исследования.

На третьем этапе через 3 месяца (12 недель) или всего 9 месяцев после выписки из «ковидного госпиталя» пациентам всех трех групп (группы А, В, С) проводился контрольный тест ТД (валидационный этап исследования).

На заключительном этапе разработан алгоритм диагностики и терапии нарушений гемостаза граждан, переболевших коронавирусной инфекцией.

2.2. Материалы исследования

Обследование пациентов проводилось по стандартизированному протоколу, который включал клинико-анамнестический этап (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр), лабораторную диагностику и инструментальные исследования. Лабораторное обследование предусматривало общий анализ крови и мочи, копрограмму, развёрнутый биохимический анализ, коагулограмму, тест тромбодинамики, иммунограмму с определением иммуноглобулинов, компонентов комплемента и фагоцитарной активности, а также оценку кардиомаркеров и маркеров аутоиммунных процессов. Инструментальная диагностика включала КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и почек, ЭХО-КГ, спирометрию и ЭКГ. Специализированные консультации проводились по показаниям (психиатр, кардиолог, офтальмолог). Объём и методы исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Методы и объем проведенных исследований

Методы исследования	Характеристика исследований	Объем выполненных работ
Клинические	Работа с медицинской документацией	230 карт
	Сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр, ортостатическая проба	100 чел.
Лабораторные	Клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, (автоматизированным способом и по Фонио), тромбоцитарных индексов	130 чел./130 проб
	Биохимический анализ крови (билирубин общий, билирубин прямой, АлТ, АсТ, общий белок, альбумин, глюкоза, амилаза крови, липаза крови, мочевина, креатинин крови, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, холестерин общий, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, мочевая кислота, железо сывороточное, электролиты (калий, натрий,хлор, магний), СРБ, ревматоидный фактор, ферритин)	130 чел./130 проб
	Коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, МНО, ТВ, фибриноген, АТ-III), D-димер	130 чел./130 проб
	Тромбодинамика	130 чел./130 проб
	Кардиомаркер (тропонин I)	130 чел./130 проб
	Гормональный статус (тиреотропный гормон, свободный трийодтиронина, свободный тироксин)	130 чел./130 проб
	Копрограмма	130 чел./130 проб
	Общий анализ мочи	130 чел./130 проб
Иммунологические	Определение аутоимунных антител (антинуклеарные антитела, антимитохондриальные антитела, антитела к гладкой мускулатуре), 25-ОН витамин D, ИФА на антитела к SARS-CoV-2 Ig M, G, антитела к тиреоперкосидазе, иммунограмма с определением иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, фагоцитарной активности	130 чел./130 проб
Инструментальные	Компьютерная томография органов грудной клетки	100 чел./100 исследований
	УЗИ органов брюшной полости	100 чел./100 исследований
	УЗИ почек	100 чел./100 исследований
	ЭХО-КГ	100 чел./100 исследований
	УЗИ щитовидной железы	100 чел./100 исследований
	Спирометрия	100 чел./100 исследований

Продолжение таблицы 2

Статистические	Статистическая обработка проводилась на основании ГОСТ Р 50779.21-2004 при помощи программного обеспечения Statistica version 10 с использованием лицензированной программы Microsoft Excel	Все показатели

2.3. Методы исследования

Клинический метод

На этапе клинического обследования осуществлялись сбор анамнеза, термометрия, неинвазивная пульсоксиметрия с определением сатурации и частоты пульса, а также измерение АД по Короткову. Проводилась оценка общесоматического статуса и степени постковидных нарушений. Дополнительно уточнялись параметры антикоагулянтной терапии в периоде реконвалесценции: наименования препаратов, схемы и дозировки. При физикальном осмотре выполнялась аускультация сердечно-сосудистой и дыхательных систем с использованием стетофонендоскопа. В ходе обследования фиксировали частоту пульса и дыхательных движений за минуту.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: ИМТ = масса (кг) / рост (м)², с последующей градацией: <16 – дефицит массы тела, 16–18,5 – недостаточная масса, 18,5–25 – норма, 25–30 – избыток, 30–35 – ожирение I ст., 35–40 – II ст., >40 — III ст.

Ортостатическую пробу проводили в стандартном режиме: после 5-минутного отдыха в положении лёжа измеряли ЧСС и АД, затем пациент медленно вставал, и измерения повторяли (ЧСС на 1-й и 3-й минуте стоя, АД – на 3-й и 5-й). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка ортостатической пробы

Показатели	**Переносимость пробы**		
	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
Частота сердечных сокращений	Учащение не более чем на 11 уд./мин.	Учащение на 17–18 уд./мин.	Учащение более19 уд./мин.

Продолжение таблицы 3

Систолическое давление	Повышается	Не меняется	Понижается на 5–10 мм рт. ст.
Диастолическое давление	Повышается	Не меняется или несколько повышается	Повышается
Пульсовое давление	Повышается	Не изменяется	Снижается
Вегетативные реакции	Отсутствуют	Потливость	Потливость, шум в ушах

После заполнения опросника (рисунок 2) пациенты проходили врачебный осмотр, в ходе которого уточнялось понимание медицинских терминов и детализировались жалобы. Сам опросник был разработан для максимально полной и структурированной оценки субъективного состояния пациентов.

Ф.И.О._____ Пол____ Возраст (полных лет)____ Вес___кг Рост____см
N°истории болезни и период, когда находился в стационаре _____
Перечислите ваши хронические заболевания_____
Перечислите лекарственные препараты, которые принимаете на постоянной основе_____
Поставьте "+", если в течение 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции впервые возникли указанные ниже симптомы, или поставьте "Х", если они сохранялись с момента нахождения в стационаре (если жалобы были до заболевания - знаки не ставить).
Нарушение сна ☐; Потливость ☐; Снижение слуха ☐; Шум в ушах ☐; Головные боли ☐; Повышение температуры (указать до каких цифр)____ ☐; Раздражительность ☐; Подавленное настроение ☐; Обморочные состояния ☐; Снижение кратковременной памяти ☐; Снижение долговременной памяти ☐; Тремор (дрожь) ☐; Снижение работоспособности ☐; Нарушение внимания ☐; Нарушение координации ☐; Судороги ☐; Парестезии ☐; Онемение ☐; Изменение обоняния ☐; Изменение структуры ногтевых пластин ☐; Выпадение волос ☐; Сухость кожи ☐; Снижение массы тела (на сколько килограмм)_____ ☐; Повышение массы тела (на сколько килограмм) _____ ☐; Снижение аппетита ☐; Повышение аппетита ☐; Артралгии ☐; Миалгии ☐; Сыпь ☐; Кашель ☐; Насморк ☐; Изменение мочеиспускания ☐; Тошнота ☐; Изжога ☐; Боли в животе ☐; Нарушения стула ☐;
Поставьте "+" , если в течение 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции впервые возникли указанные ниже симптомы, или поставьте "Х", если они сохранялись с момента нахождения в стационаре (если жалобы были до заболевания - знаки не ставить).
1) Общая слабость, утомляемость
Легкие нарушения — снижение толерантности к интенсивным нагрузкам ☐; Умеренные нарушения — ограничение активности, превышающей повседневную ☐; Тяжелые нарушения — нарушение повседневной и минимальной активности ☐;
2) Одышка — ощущение нехватки воздуха, дискомфорта в грудной клетке
Только при энергичной физической нагрузке ☐; При быстрой ходьбе по ровной местности или подъеме на небольшую возвышенность ☐; из-за одышки вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе ☐; останавливаюсь из-за одышки через 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности ☐; из-за одышки не выхожу из дома ☐; одышка при одеваний и раздевании ☐; А - трудно сделать вдох ☐; Б - трудно сделать выдох ☐; В - одновременные затруднения вдоха и выдоха ☐;
3) Снижение памяти на краткосрочные события
Забывание недавних событий ☐; Сложность сохранения и воспроизведения информации ☐; Снижение когнитивных функций ☐;
4) Отеки
На лице ☐; На нижних конечностях ☐; На одной нижней конечности (какой?) _____ ☐; На обеих нижних конечностях ☐; Другое расположение отеков _____
5) Тахикардия - частота пульса более 90 в минуту
Ощущал, но подсчет пульса не вел ☐; Считал пульс или фиксировал аппаратным способом (тонометр, смарт-часы, фитнес-браслеты, пульсоксиметр) ☐; Максимально зафиксированная частота пульса в покое (написать число_____) А - возникала на фоне небольшой/умеренной физической активности ☐; Б - возникала в покое ☐; В - возникала при переходе из горизонтального положения в вертикальное ☐;
6) Выпадение волос
Спонтанное, обнаруживались волосы на предметах быта ☐; При проведении гигиенических процедур (мытье головы, расчесывание) ☐;
Дата заполнения опросника _____

Рисунок 2 – Опросник пациентов в позднем реконвалесцентном периоде

Лабораторный метод

Клинический анализ крови исследовался с помощью анализатора Sysmex XN 1000 (Япония). Забор венозной крови выполнялся из периферической вены в количестве 4 мл с использованием вакуумных пробирок, содержащих активатор свёртывания. Подсчёт форменных элементов крови выполняли на автоматическом анализаторе, а количество тромбоцитов дополнительно верифицировали по методу Фонио. Оценивались показатели эритроцитарного ряда (эритроциты, гемоглобин, эритроцитарные индексы), лейкоцитарного профиля (общее количество лейкоцитов, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы), а также число тромбоцитов и скорость оседания эритроцитов. Рассчитывались тромбоцитарные индексы.

Биохимический анализ крови проводился с помощью двух анализаторов: Beckman Coulter AU480 (США, Япония) и BioSystems BA-400 (Испания). Материалом служила венозная кровь, которую помещали в вакуумную пробирку с активатором свёртывания; забор проводился из локтевой вены в объёме 4 мл. В анализе оценивались показатели: пигментного обмена (билирубин общий и прямой), ферменты печени (АлТ, АсТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ), белковый профиль (общий белок, альбумин), углеводный обмен (глюкоза), липидный спектр (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), маркёры поражения мышечной ткани (КФК), ферменты поджелудочной железы (амилаза, липаза), азотистые шлаки (мочевина, креатинин), уровень мочевой кислоты, сывороточное железо, электролиты (калий, натрий, хлор, магний), СРБ, ревматоидный фактор, ферритин (стандартные референсные значения показателей).

Уровень кардиомаркеров определялся с помощью автоматического анализатора экспертного класса PATHFAST (Япония), оценивались стандартные референсные интервалы тропонина I, NT-proBNP. Материалом исследования являлась венозная кровь пациента, набранная в пробирку с ЭДТА в объеме 4 мл.

Гормональный статус (тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, антитела к тиреоперкосидазе, пролактин, половые гормоны (тестостерон, прогестерон)) и 25-ОН витамина D проводилось

иммуноферментным методом с использованием автоматического двухпланшетного анализатора Dynex Lazurite (США). Материалом служила венозная кровь в объёме 4 мл, взятая в вакуумную систему с активатором свёртывания.

Показатели системы гемостаза

Оценка параметров коагулограммы проводилась на анализаторе Sysmex CS-2100i/CS2000i (Япония) с определением стандартных референсных значений АЧТВ, ПТВ, МНО, ТВ, фибриногена, АТ-III, D-димера. Забор крови для коагулологических тестов выполняли в пробирку с цитратом натрия (3,2%), объём пробы составлял 3,6 мл.

Исследование тромбодинамики выполнялось с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (производитель ООО «ГемаКор», регистрационное удостоверение 2020 года, Россия) [1, 5, 15, 27]. Материалом служила венозная кровь, полученная путём венепункции и помещённая в пробирку с 3,2% раствором цитрата натрия в объёме 3,6 мл, с последующей оценкой следующих параметров: Tlag – задержки роста сгустка, V – скорости роста сгустка, Vst – стационарная скорость роста сгустка, CS – размер сгустка через 30 минут, D – плотность сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка и Tsp – время появления спонтанных сгустков (рисунок 3).



Рисунок 3 – Пример протокола теста тромбодинамики.

При интерпретации тромбодинамики учитывали два критерия: скорость роста сгустка (V) и наличие спонтанных сгустков. Отсутствие спонтанных сгустков при V = 20–29 мкм/мин квалифицировали как нормокоагуляцию, при V > 30 мкм/мин — как умеренную гиперкоагуляцию. Появление спонтанных сгустков в сочетании с V > 30 мкм/мин или изолированное повышение V > 40 мкм/мин служили основанием для диагностики выраженной гиперкоагуляции.

Иммунологический метод

Определение аутоиммунных антител проводилось на биохимическом анализаторе BioSystems BA-400 с использованием материалов аналогичных в биохимическом анализе. ИФА на антитела к SARS-CoV Ig M, G исследовались на микропланшетном ридере Tecan Austria Infinite F50 (Австрия).

Расчёт иммунограммы производился комплексным способом, использовались анализаторы Sysmex XN 1000 + Beckman Coulter AU480 или

BioSystems BA-400 + ручной метод. Образцы венозной крови получали путём пункции периферической вены в количестве 4 мл с последующим переносом в вакуумные пробирки с активатором свёртывания. Лабораторное исследование включало оценку уровня Ig A, Ig M, Ig G, C3, C4 компонентов системы комплимента, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD19, CD16, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, индекс переваривания.

Инструментальный метод

Компьютерная томография органов грудной клетки проводилась на аппарате Siemens SOMATOM go.Now (Германия). Определение объема поражения легких проводилось согласно временным методическим рекомендациям 12 от 21.09.2021 г., КТ-градация поражения лёгких: КТ-1 (<25%), КТ-2 (25–50%), КТ-3 (50–75%), КТ-4 (>75%).

Для ультразвуковой визуализации внутренних органов использовался аппарат экспертного уровня Samsung HS70A, оснащённый соответствующими датчиками для каждой анатомической области.

Оценка функции внешнего дыхания исследовалась с помощью спирометра MicroLab (CareFusion / Vyaire) страна-производитель Германия, с определением основных показателей.

Статистический метод

Обработка эмпирических данных осуществлялась с применением пакетов статистического анализа Statistica version 10 (StatSoft Inc., USA) и Microsoft Excel, входящего в состав лицензионного пакета Microsoft Office, на основании положений ГОСТ Р 50779.21-2004. На начальном этапе проводили проверку характера распределения количественных переменных с использованием теста Колмогорова–Смирнова. В зависимости от результатов теста описательные статистики представляли в одном из двух форматов: при нормальном распределении — как среднее арифметическое и его стандартная ошибка (M±SE), при распределении, отличном от нормального, — как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3). Для сопоставления групп по категориальным признакам применяли метод анализа таблиц сопряжённости с вычислением

критерия χ^2, а при малом числе наблюдений — точный критерий Фишера. На основе тех же таблиц сопряжённости дополнительно рассчитывали отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР), сопровождая их 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнительный анализ количественных показателей в трёх и более независимых выборках проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим расчётом непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был установлен на уровне $p < 0,05$. При изучении взаимосвязей между непрерывными признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Интерпретацию силы корреляционной связи проводили по следующей шкале: значения $r \geq 0,9$ расценивали как очень высокую связь; r в интервале 0,7–0,89 — как тесную; r в диапазоне 0,51–0,69 — как значительную; r = 0,31–0,5 — как умеренную; r = 0,1–0,3 — как слабую.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

Основная группа пациентов (n=100) с установленным диагнозом COVD-19 была включена в исследование через 6 месяцев после выписки из стационара. В контрольную группу вошли 30 условно здоровых пациентов, не переносившие коронавирусную инфекцию (клинически и серологически) и не вакцинированные от COVID–19.

Участвующие в исследовании пациенты оказались сопоставимыми по половозрастному составу (рисунки 4,5): 1) 51 женщина и 49 мужчин в основной группе, в группе сравнения 16 женщин и 14 мужчин; 2) средний возраст основной группы 49,7± 8,46 лет, в контрольной группе 47,9±6 лет; 3) процент сопутствующих заболеваний статистически значимо не различался.

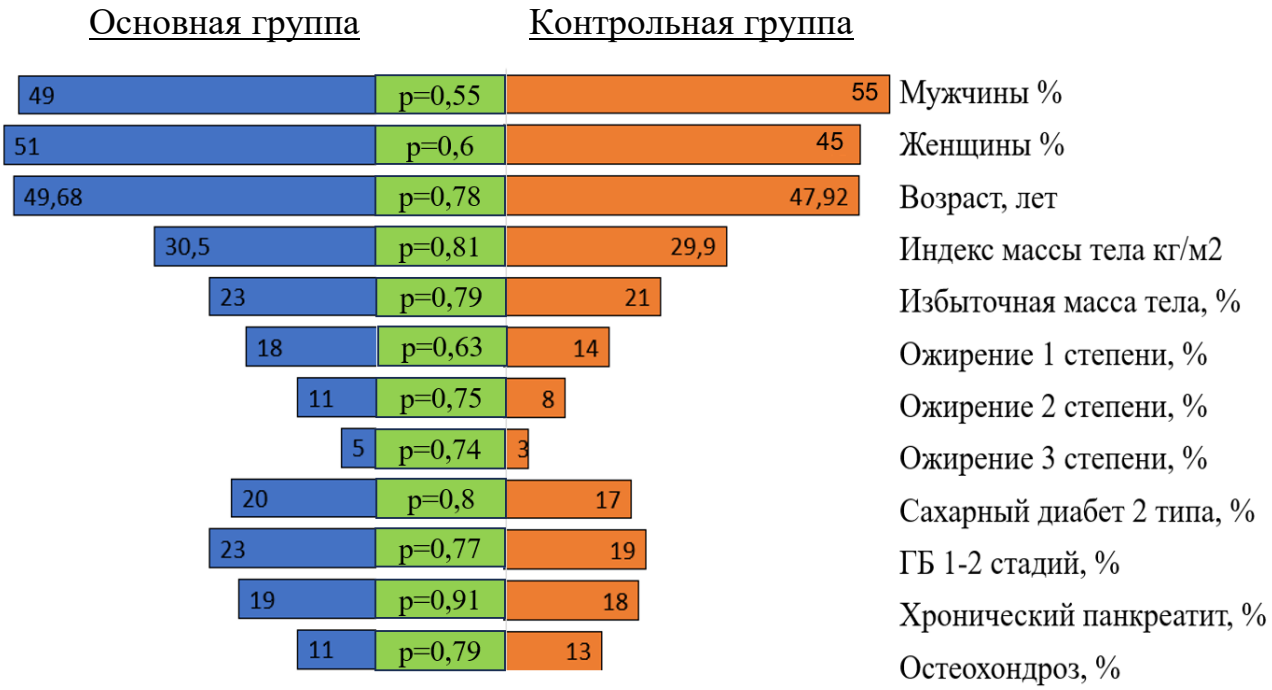


Рисунок 4 – Статистические различия между основной и контрольной группами



Рисунок 5 – Сравнение исследуемых групп по половозрастному составу и сопутствующей патологи

В соответствии с действующими на момент исследования ВМР по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в исследуемой группе

у 55 (55%) пациентов течение заболевания расценивалось как среднетяжелая форма, у 45 пациентов (45%) как тяжелая форма. Одним из наиболее важных критериев степени тяжести служил объем поражения легочной ткани при компьютерной томографии. По распространенности поражения легких получены следующие данные (рисунок 6):

А) Среднетяжелая форма



Б) Тяжелая форма

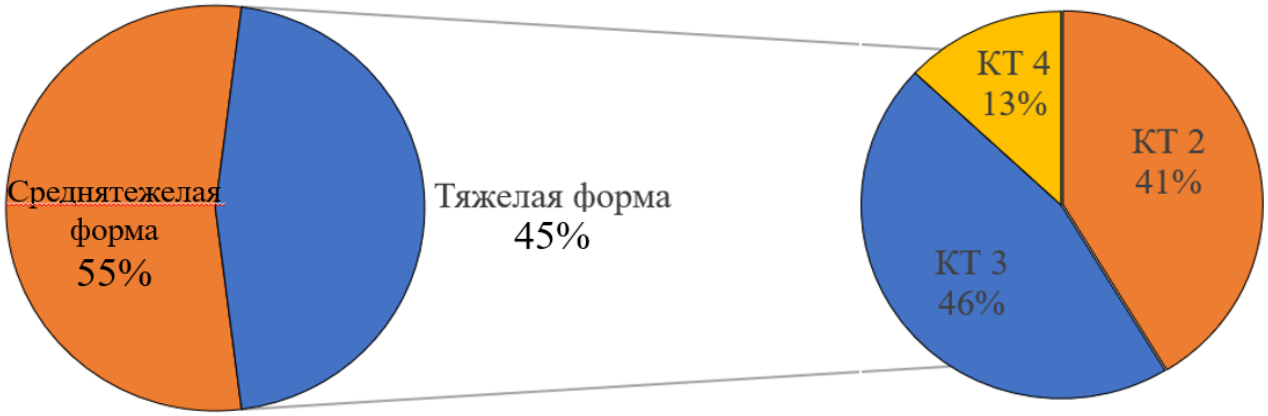


Рисунок 6 – Структура степени тяжести и объема поражения легких у исследуемых пациентов в острую стадию коронавирусной инфекции

1) КТ-1 (0-25% объем поражения) – 13 пациентов
2) КТ-2 (25-50% объем поражения) – 55 пациентов
3) КТ-3 (50-70% объем поражения) – 26 пациентов
4) КТ-4 (более 75% объем поражения) – 6 пациентов

Патогенетическая упреждающая противовоспалительная терапия назначена в 78% случаев. В остром периоде коронавирусной инфекции 70 пациентам

назначались системные глюкокортикостероиды (ГКС), а 55 пациентам — генно-инженерные биологические препараты.

В остром периоде заболевания всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия НФГ/НМГ (гепарин натрия 83%, эноксапарин натрия 16%, надропарин кальция 1%) в профилактических (95%) и промежуточных (5%) дозировках, при этом средний уровень D-димера составил 3,9±0,31 мг/л. После выписки всем пациентам назначалась продленная тромбопрофилактика ривароксабаном 10 мг/сут в течение 30 дней.

3.1. Клинические данные у пациентов основной группы исследования в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

При сборе анамнеза у пациентов регистрировались жалобы, возникшие или существенно усилившиеся после перенесённой коронавирусной инфекции; ранее присутствовавшие симптомы, не изменившие свою интенсивность в периоде поздней реконвалесценции, в анализ не включались. В структуре постковидных нарушений доминировали астенические и вегетативные проявления: общая слабость и повышенная утомляемость отмечались у 62% пациентов, снижение работоспособности — у 40%, нарушение сна — у 32%, головные боли — у 31%. Со стороны нервной системы и органов чувств наиболее частыми были жалобы на снижение краткосрочной памяти (43%) и изменение зрения (52%). Респираторные симптомы сохранялись в виде одышки (51%), тогда как со стороны опорно-двигательного аппарата доминировали артралгии (43%). Сердечно-сосудистые нарушения проявлялись тахикардией (33%) и отёками (42%). Кроме того, у 25% пациентов регистрировалось выпадение волос. Важно отметить, что как минимум один стойкий симптом, ассоциированный с перенесённой инфекцией, выявлен у всех 100% обследованных, причём у каждого третьего пациента симптомы носили мультисистемный характер, затрагивая две и более функциональные системы организма (рисунок 7).

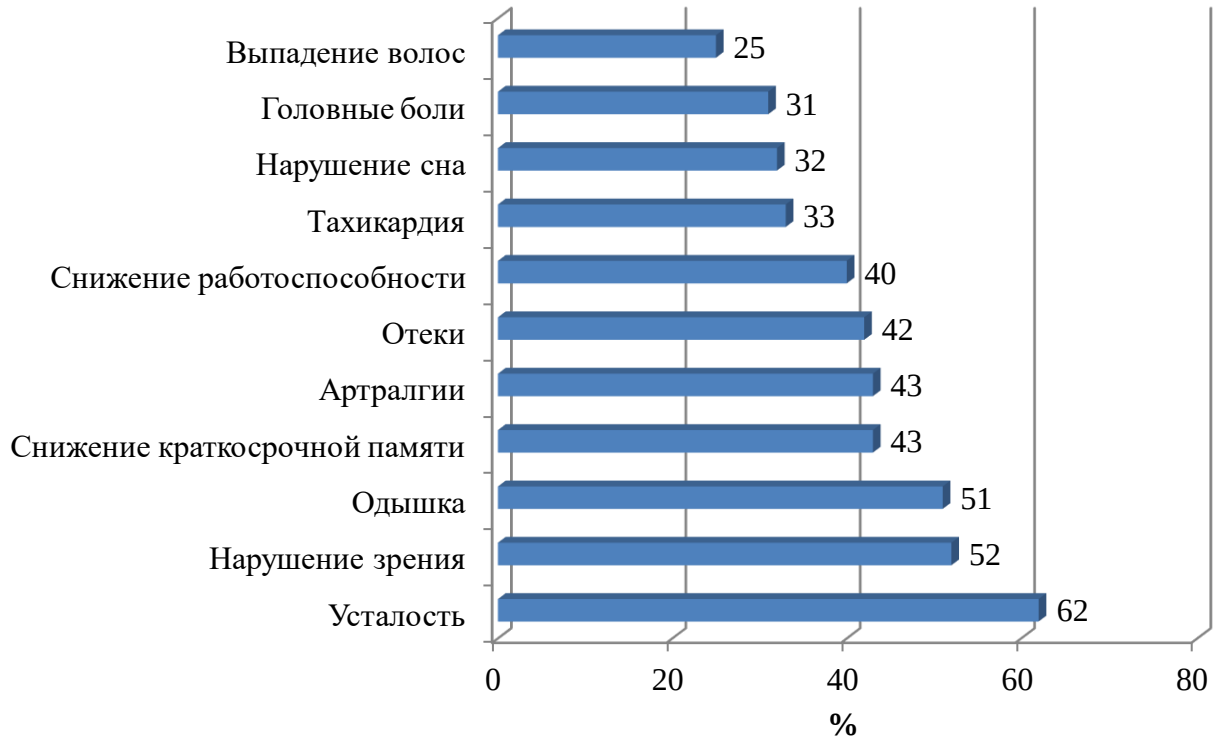


Рисунок 7 – Жалобы пациентов основной группы в реконвалесцентном периоде

Необходимо отметить, что в течение всего периода после перенесенной коронавирусной инфекции (6 и 9 месяцев) кровотечений не зарегистрировано ни у одного больного.

В структуре жалоб лидирующее место занимала усталость, отмеченная у 62 (62%) обследованных. У 45 (72%) из них слабость прослеживалась с острой фазы заболевания, тогда как у 17 (28%) она манифестировала в среднем через 2,08 ± 0,29 месяца после выписки. Интенсивность астении оценивалась как лёгкая у 16 (26%), средняя — у 30 (48%), выраженная (с ограничением обычной активности) — у 16 (26%) пациентов. При оценке предикторов персистирующей слабости установлено, что сахарный диабет 2 типа повышал шанс её сохранения в 4,63 раза (95% ДИ 1,26–17; $p<0,05$), а мужской пол — в 2,4 раза (95% ДИ 1,2–5,5; $p<0,05$) (рисунок 8).

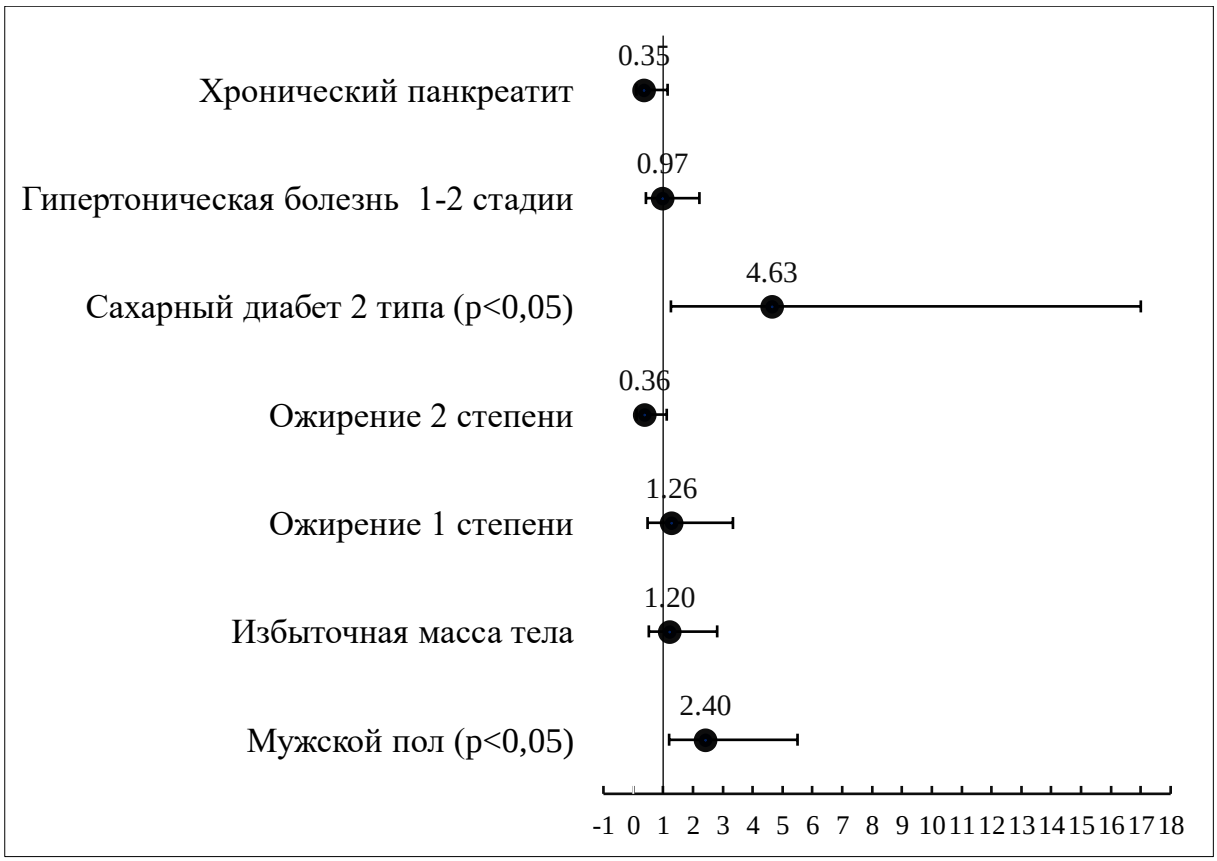


Рисунок 8 – Влияние сопутствующей патологии и гендерных различий на сохранение слабости в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

Зрительные нарушения занимали второе место среди всех жалоб, регистрируясь у 52% реконвалесцентов. Среди них наиболее частыми были: снижение остроты зрения при нормальном освещении (37%), спазм аккомодации (38%) и ухудшение сумеречного зрения (25%). Средний срок появления этих симптомов составил 2,04 ± 0,21 месяца после дебюта COVID-19. При этом ни пол пациентов, ни наличие хронических заболеваний не влияли на вероятность развития данных расстройств (рисунок 9). Важно отметить, что детальное офтальмологическое обследование не выявило органической патологии, которая могла бы служить причиной этих нарушений.

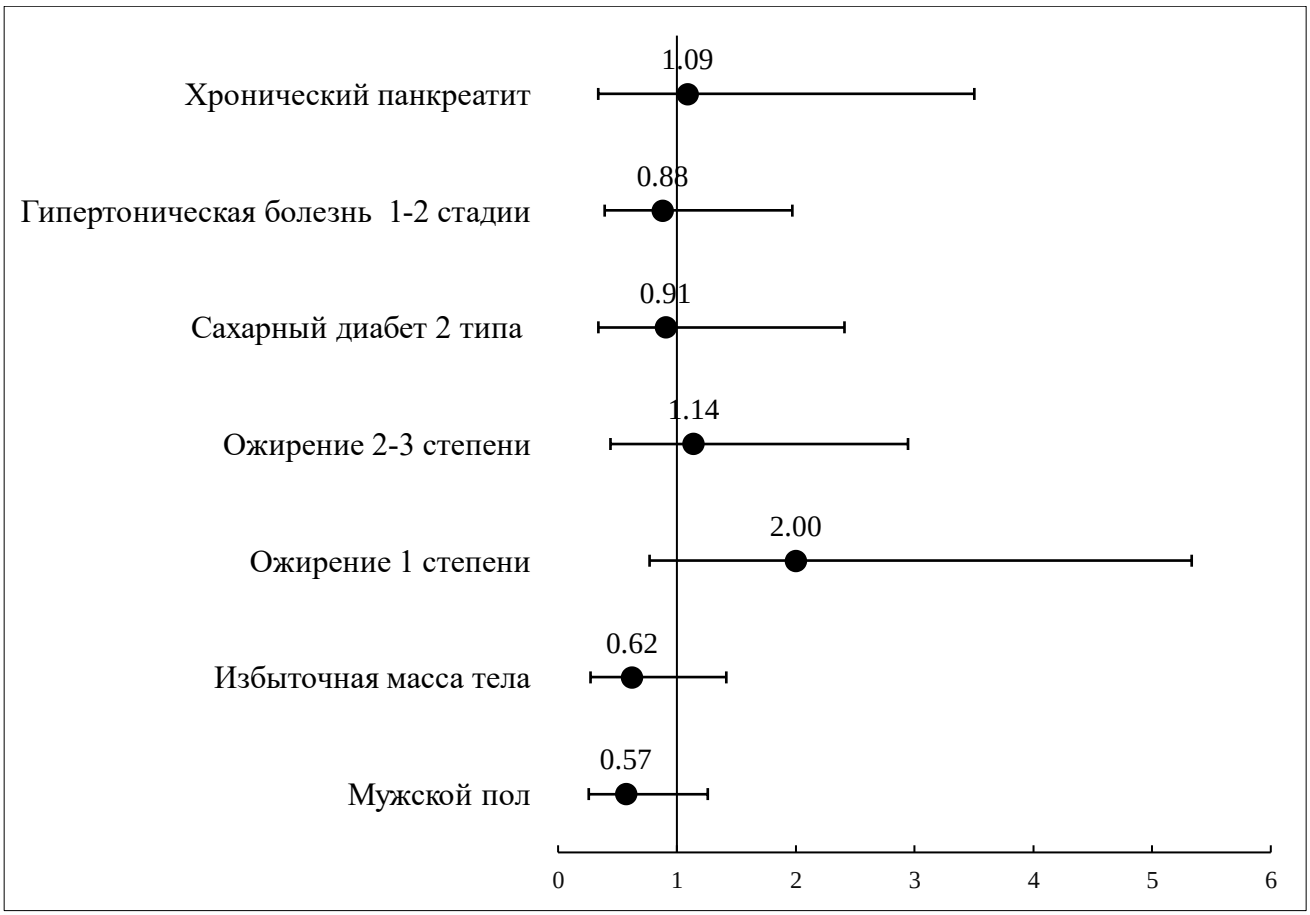


Рисунок 9 – Роль сопутствующей патологии и гендерной принадлежности в сохранении жалоб на нарушение зрения в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

Одышка сохранялась у 51% реконвалесцентов, причём у 70% из них она являлась продолжением острого периода (с усилением и снижением толерантности к нагрузкам), а у 30% возникла впервые. По характеру преобладал инспираторный вариант (78%), смешанный встречался у 11%. Условия возникновения: стандартная физическая нагрузка (59%), минимальная нагрузка (19%), психоэмоциональные факторы (22%). Риск одышки был выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,8–29,6; $p<0,05$) (рисунок 10).

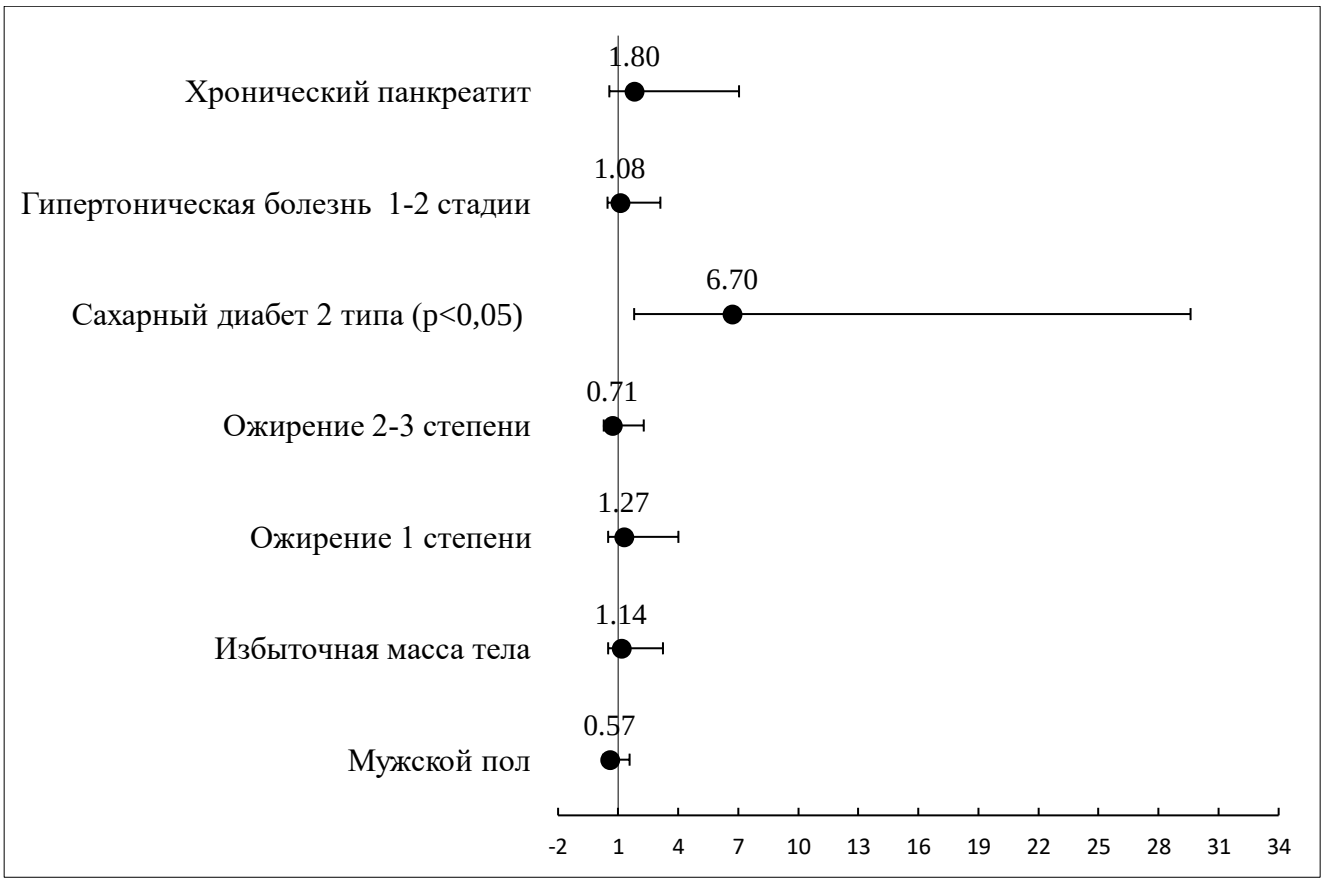


Рисунок 10 – Влияние сопутствующей патологии и гендерных различий на сохранение одышки в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

Гендерный анализ показал, что у женщин риск снижения памяти на недавние события был выше в 2,36 раза (95% ДИ 1,04–5,35; p<0,05), тогда как сопутствующая патология не являлась значимым предиктором (рисунок 11). Само снижение памяти регистрировалось у 43% пациентов. Нарушения проявлялись преимущественно в виде забывчивости (49%), реже — в виде трудностей усвоения и воспроизведения информации (33%) или лёгкого когнитивного снижения (18%).

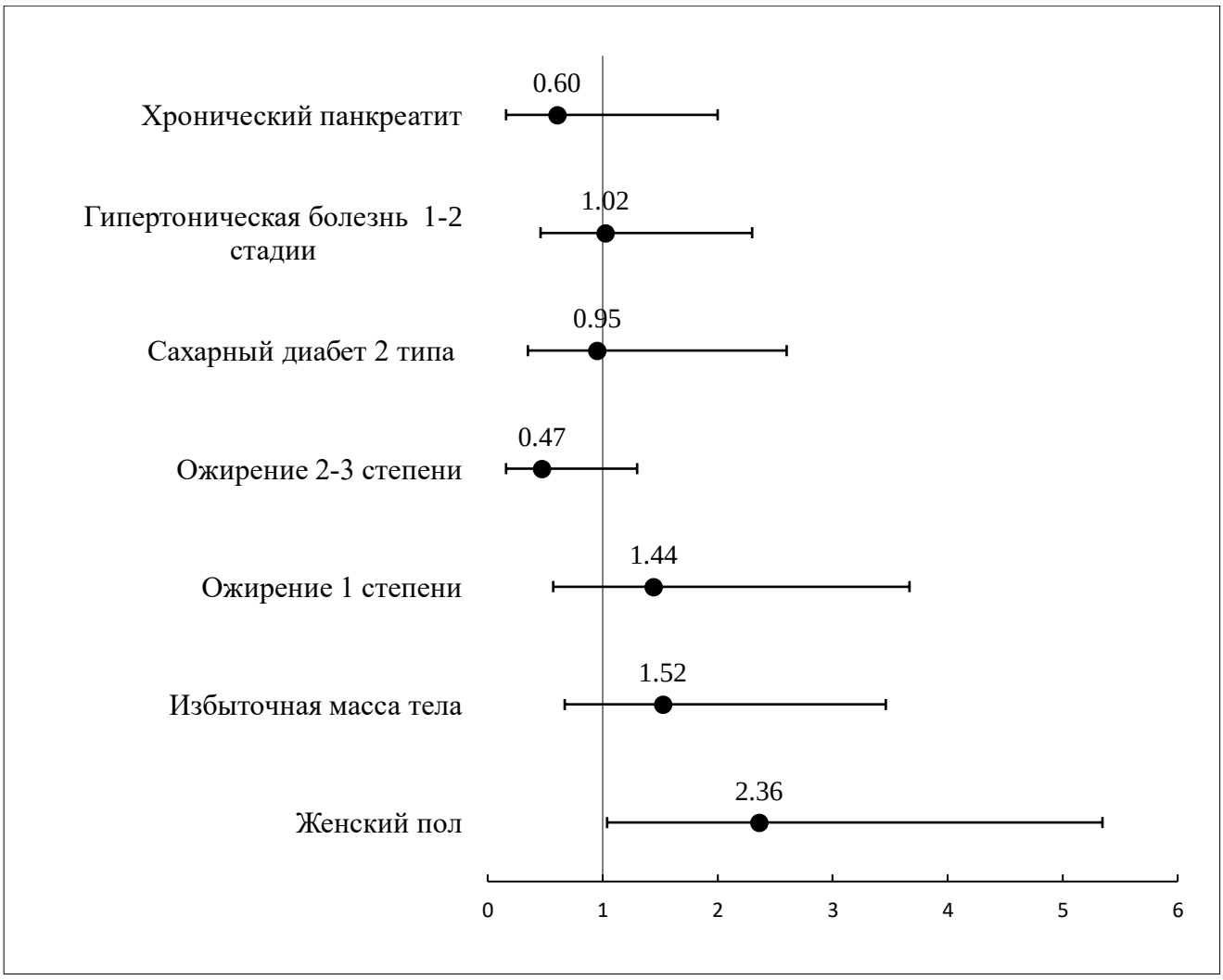


Рисунок 11 – Роль сопутствующей патологии и гендерной принадлежности в сохранении жалобы на снижение памяти в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

У 42% реконвалесцентов регистрировались отёки, преимущественно на нижних конечностях (60%), реже — на лице и веках (26%) или с вовлечением обеих локализаций (14%). Риск их возникновения был выше у женщин (ОШ 5,34; 95% ДИ 2,23–12,9; $p<0,05$) (рисунок 12).

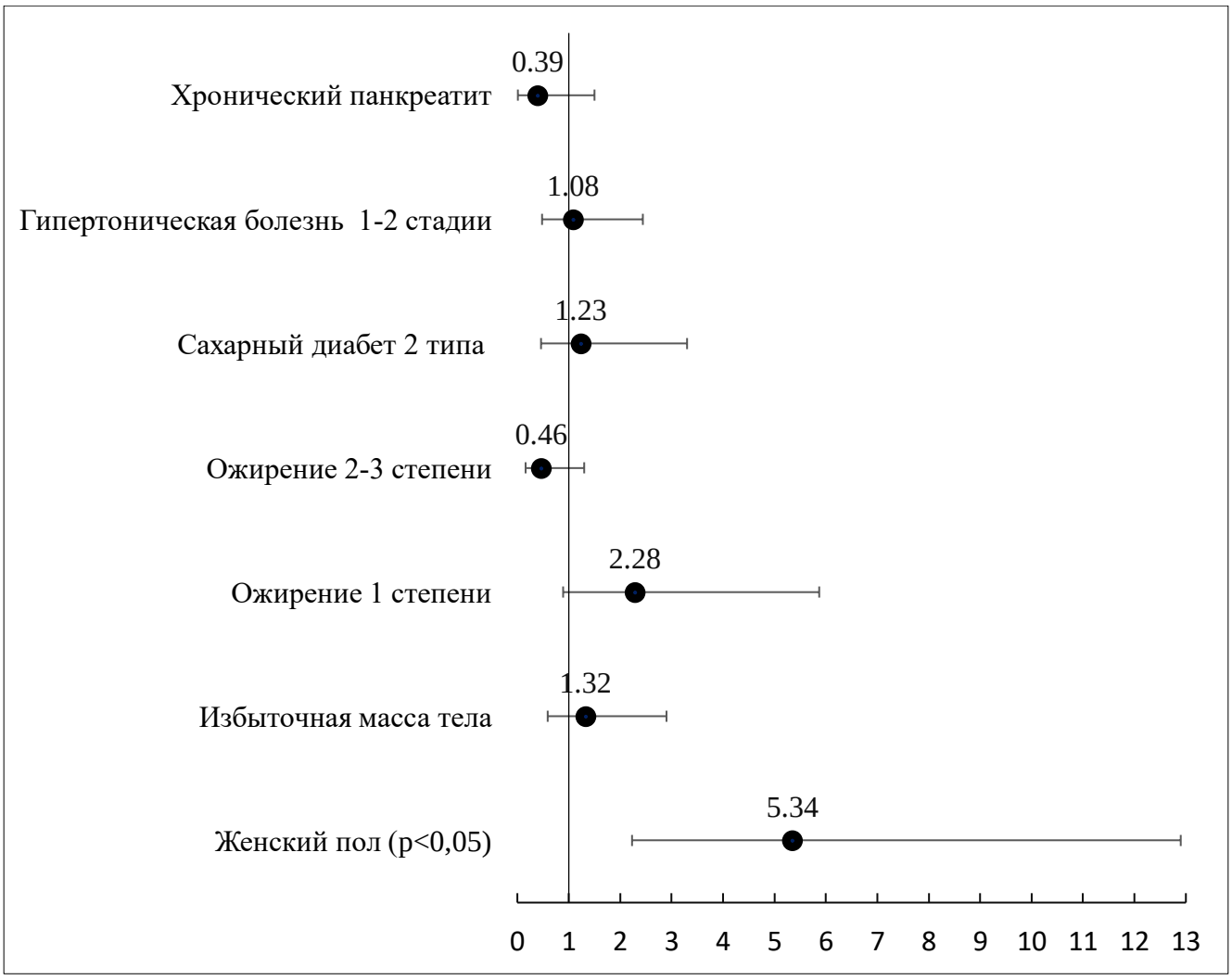


Рисунок 12 – Влияние сопутствующей патологии и гендерных различий на наличие отеков в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

Тахикардия регистрировалась у 33% пациентов (33 человека), при этом в 70% случаев она была связана с повседневной физической нагрузкой (23 пациента), в остальных — с переходом в вертикальное положение. У 11 пациентов учащение пульса (91–115 уд/мин) подтверждено аппаратно с помощью тонометра, смарт-часов, фитнес-браслетов или пульсоксиметра, тогда как 22 пациента (67%) описывали симптом субъективно, без инструментального подтверждения. При оценке предикторов установлено, что женщины имели в 2,74 раза более высокий риск развития тахикардии (95% ДИ 1,12–6,7; $p<0,05$), а пациенты с сахарным диабетом 2 типа — в 5,8 раза (95% ДИ 1,9–17,6; $p<0,05$) (рисунок 13).

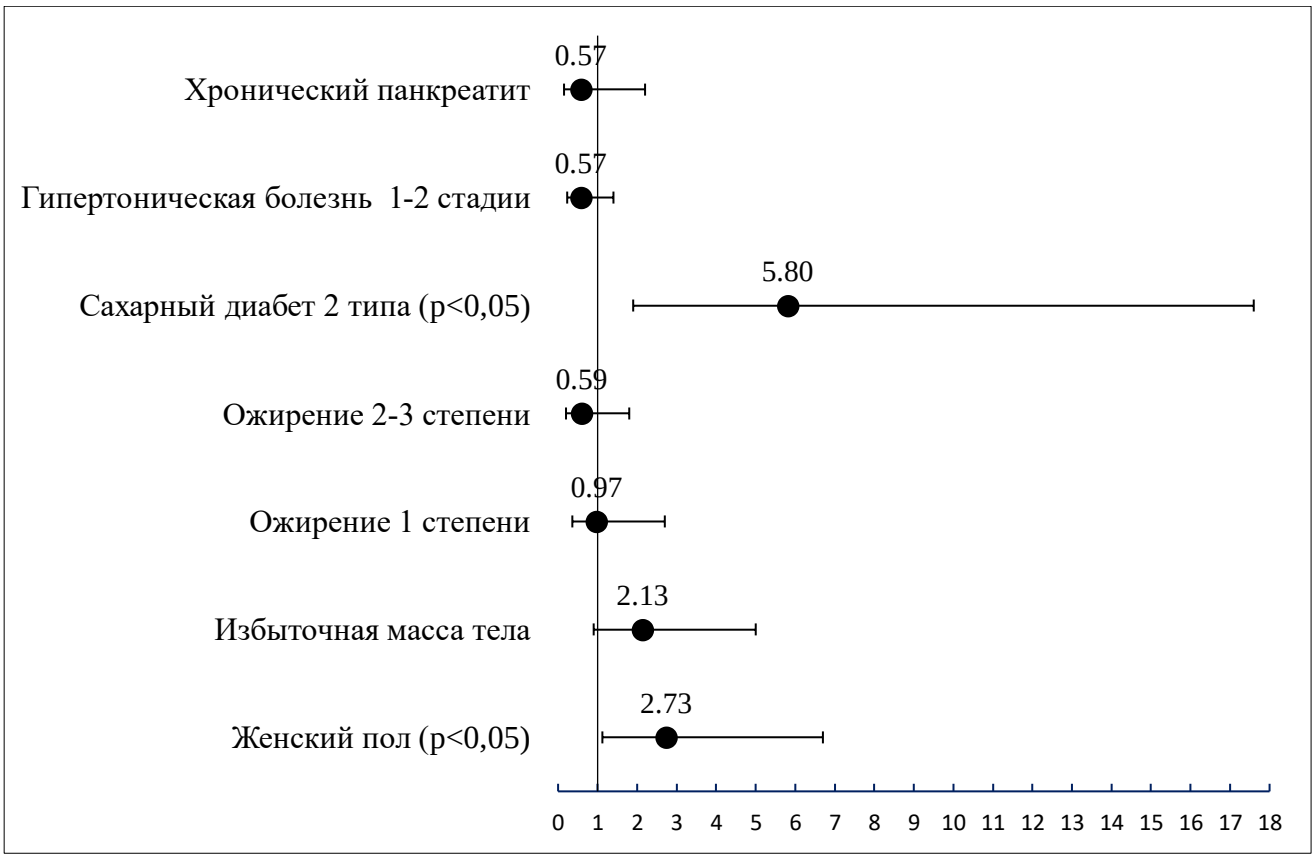


Рисунок 13 – Роль сопутствующей патологии и гендерной принадлежности в сохранении жалобы на тахикардию в реконвалесцентном периоде (Отношение шансов с ДИ)

Выпадение волос в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 чаще происходило во время гигиенических процедур (52%, 13 пациентов), реже — спонтанно (48%, 12 пациентов). Гендерная предрасположенность была значимой: у женщин риск алопеции оказался выше в 3,9 раза (95% ДИ 1,4–10,9; $p<0,05$) (рисунок 14). Общая частота симптома составила 25%, а его пик выраженности приходился на 2,44 ± 0,25 месяца после перенесённой инфекции.

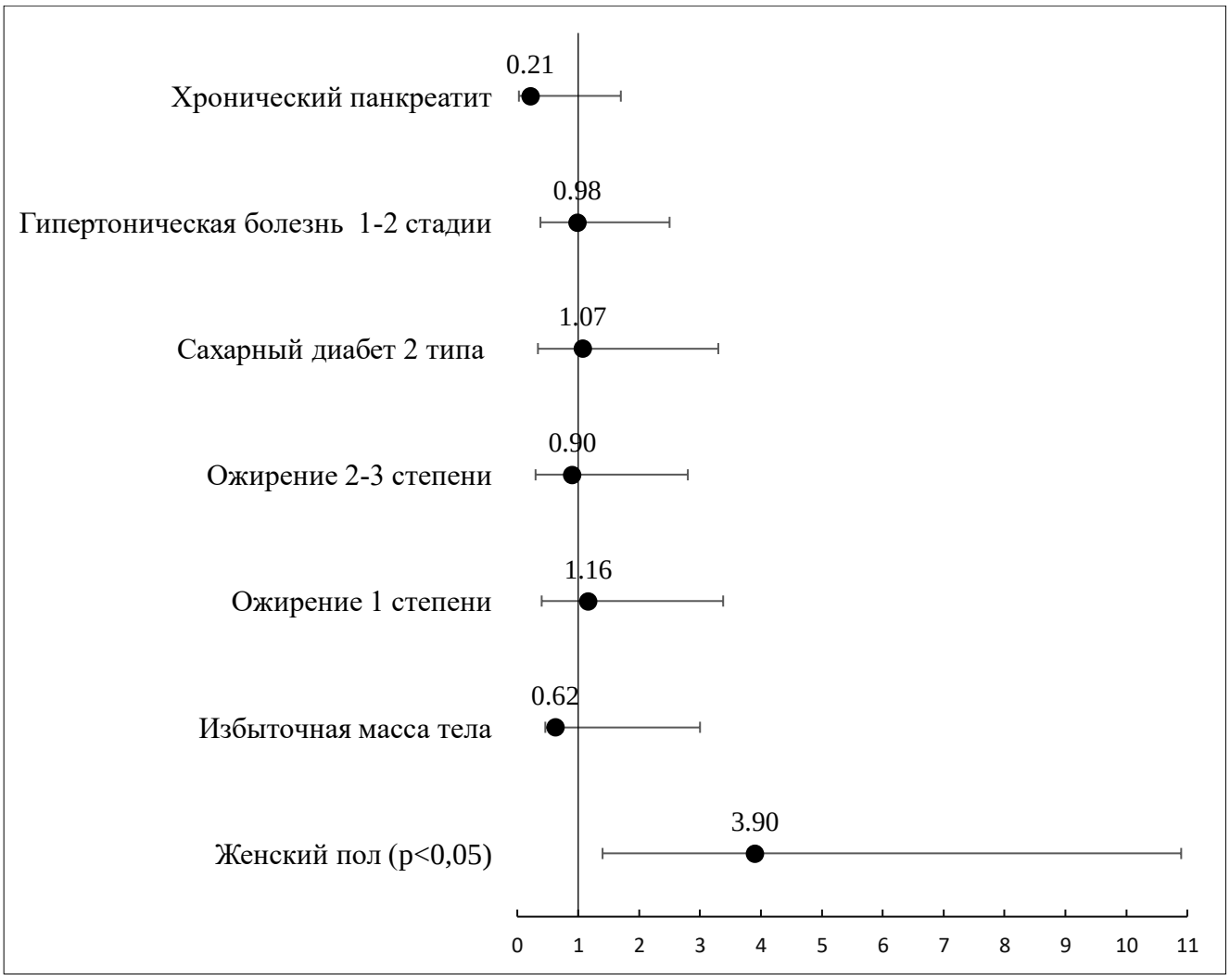


Рисунок 14 – Влияние сопутствующей патологии и гендерных различий на наличие выпадение волос в реконвалесцентном периоде (Отношение шансов с ДИ)

У 44% реконвалесцентов через 6 месяцев после выписки продолжали регистрироваться гипосмия и дисгевзия, которые возникли ещё в острую фазу заболевания. Анализ не выявил значимой связи между сохранением этих нарушений и наличием коморбидной патологии или гендерными особенностями пациентов (рисунок 15).

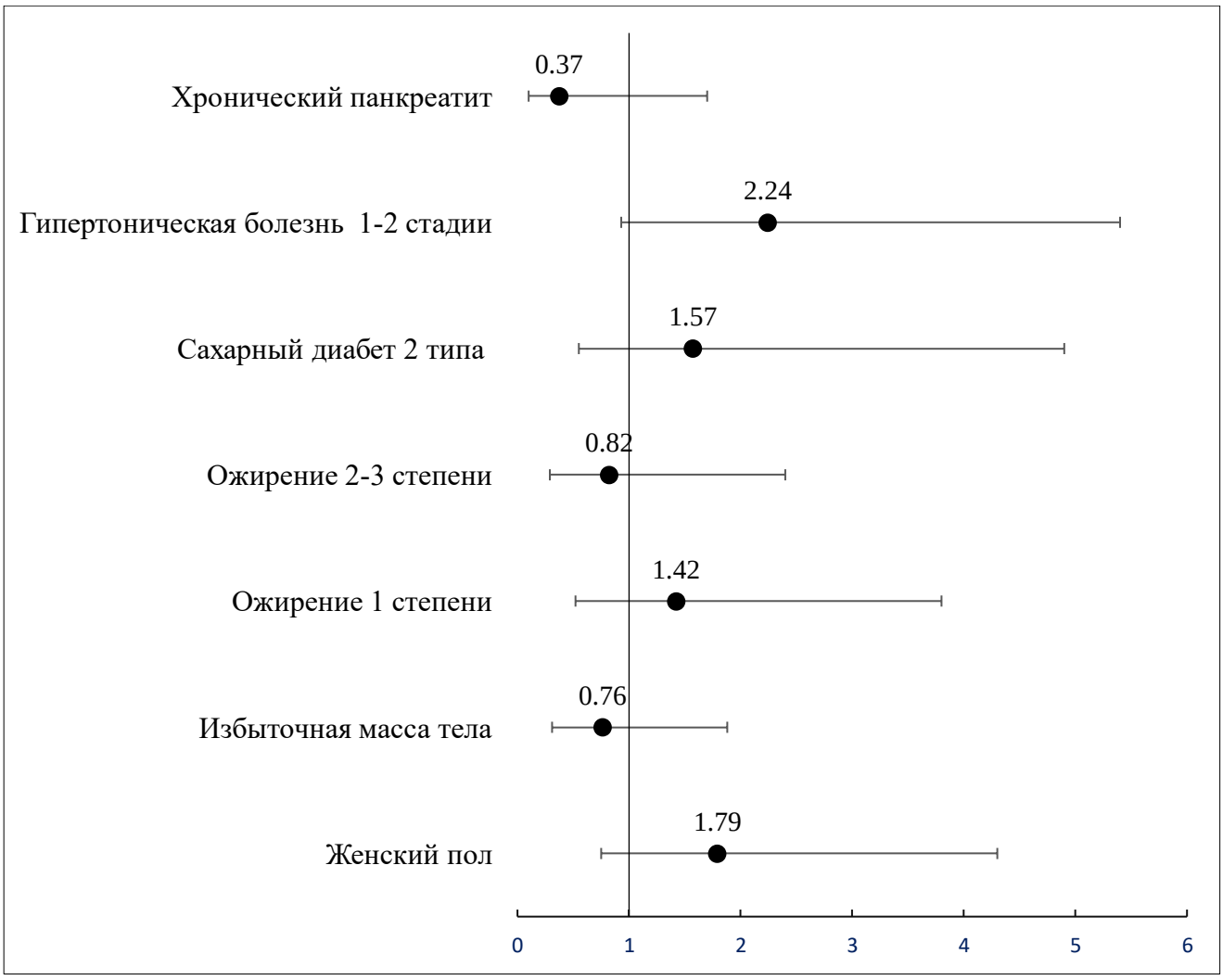
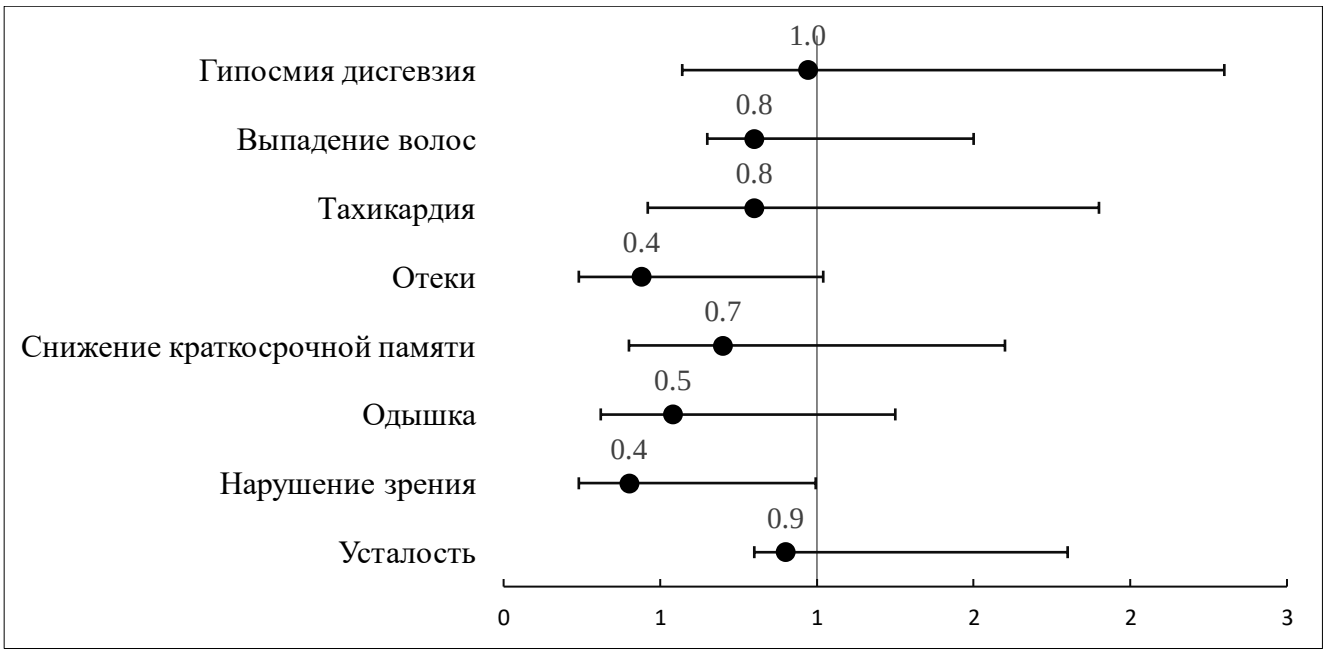
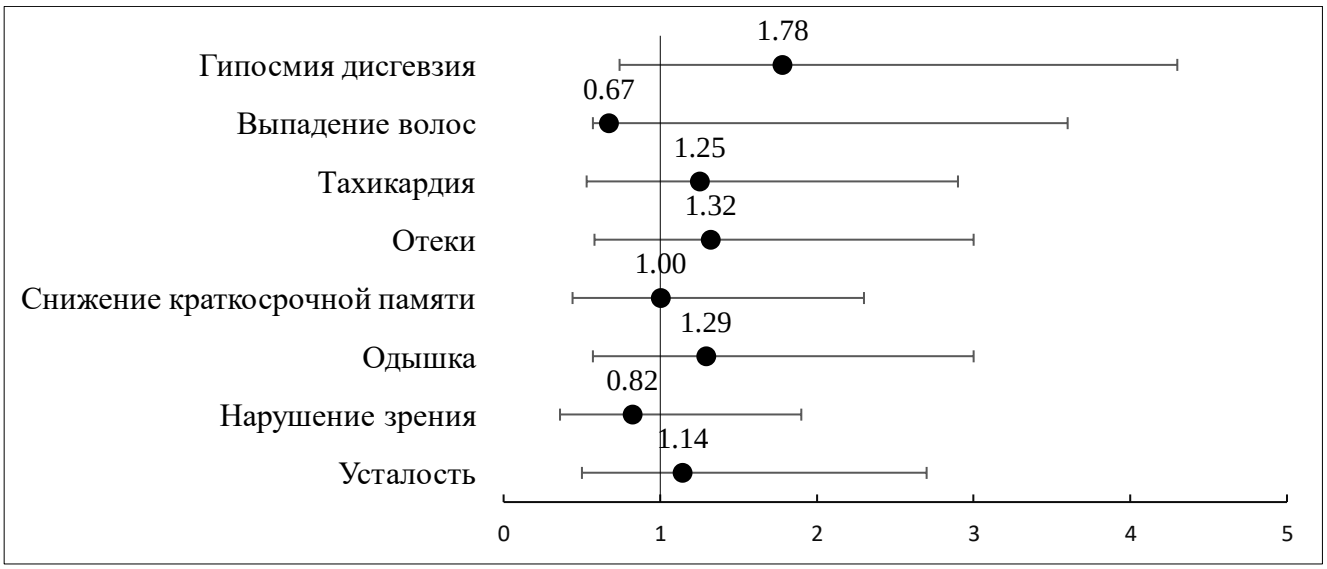


Рисунок 15 – Роль сопутствующей патологии и гендерной принадлежности в сохранении жалоб на гипосмию, дисгевзию в реконвалесцентном периоде (Отношение шансов с ДИ)

Для оценки влияния тяжести течения острой COVID-19 на структуру постковидных жалоб был выполнен статистический анализ с расчётом отношения шансов и его 95% доверительного интервала для каждого симптома. Полученные данные представлены на рисунках 16 а и 16 б, где отражена связь между степенью тяжести острого периода и частотой отдельных симптомов в реконвалесценции.



а) Средняя степень тяжести



б) Тяжелая степень тяжести

Рисунок 16 – Влияние степени тяжести острого периода на обнаружение жалоб в периоде реконвалесценции COVID-19 (Отношение шансов с ДИ)

Объективный статус характеризовался следующими данными: кожные покровы у 98% пациентов обычной окраски, у 2% — бледные, слизистые чистые и нормального цвета. Пальцы рук не деформированы, симптомы «барабанных палочек» и «часовых стёкол» отсутствовали. Периферическое кровообращение: положительная проба с белым пятном у 10% пациентов, отёки на нижних конечностях у 42% (незначительные, с сохранением ямок). Вены шеи не

изменены. Пульс симметричный, частота дыхания в покое — 15–18 в минуту у всех пациентов.

Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали с помощью ортостатической пробы. Результаты распределились следующим образом: хорошая переносимость зафиксирована у 18 пациентов (18%), удовлетворительная — у 55 (55%), неудовлетворительная — у 27 (27%).

3.2. Лабораторная и инструментальная характеристика периода поздней реконвалесценции у стационарных пациентов с COVID-19 молодого и среднего возраста

В общем анализе крови у пациентов обеих групп все показатели в среднем были в пределах референсных значений (таблица 4), однако у четверти пациентов опытной группы наблюдалась лейкопения за счет нейтрофильного компонента. Ускорение СОЭ отмечено у 17% мужчин и 20% женщин. У женщин основной группы СОЭ достоверно выше 14,8±1,57, чем в контроле – vs 7,9±0,65 (p = 0,04). Средний уровень тромбоцитов в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 составил 258±5,8x10^9/л.

Таблица 4 – Клинический анализ крови у основной и контрольной групп

Клинический анализ крови			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа(n=30)	p
	M ± SE	M ± SE	**<0,05***
Лейкоциты 10^9/л	6,34±0,28	6,64±0,66	0,67
Моноциты 10^9/л	0,5±0,02	0,52±0,05	0,76
Лимфоциты 10^9/л	2,1±0,2	2±0,16	0,72
Базофилы 10^9/л	0,04±0,003	0,04±0,005	0,65
Эозинофилы 10^9/л	0,16±0,01	0,18±0,03	0,39
Нейтрофилы 10^9/л	3,5±0,12	3,93±0,48	0,22
Тромбоциты 10^9/л	258±5,8	262±8,9	0,75
Средний объем тромбоцитов фл	10,64±0,08	10,67±0,19	0,92

Продолжение таблицы 4

Эритроциты 10^12/л	4,99±0,05	4,89±0,12	0,43
Гемоглобин г/л	142±1,7	141±4	0,9
Средний объем эритроцита фл	85,7±0,56	86,7±0,99	0,47
Среднее содержание Hb в эритроците пг	28,6±0,26	29±0,49	0,47
Средняя концентрация Hb в эритроците мг/л	33,2±0,13	33,3±0,27	0,69
СОЭ по Панченкову мужчины мм/ч	7,6±0,75	5,4±1,08	0,22
СОЭ по Панченкову женщины мм/ч	14,8±1,57	7,9±0,65	0,04*

В биохимическом анализе крови (таблица 5) обнаружены изменения в липидном профиле за счет значимого повышенного холестерина (p=0,02) у реконвалесцентов COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5 – Биохимический анализ крови у основной и контрольной групп пациентов

Биохимический анализ крови			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
Билирубин общий мкмоль/л	15,7±0,6	15,5±1,4	0,9
Билирубин прямой мкмоль/л	4,6±0,2	4,2±0,47	0,53
Аланинаминотрансфераза Ед/л	32,7±2,4	36,5±4,2	0,55
Аспартатаминотрансфераза Ед/л	29,5±1,82	32,5±4,8	0,51
Общий белок г/л	68,3±0,72	69,5±1,3	0,52
Альбумин г/л	47,5±0,32	48,7±0,69	0,12
Глюкоза ммоль/л	5,87±0,18	5,65±0,35	0,61
Гликированный гемоглобин	5,8±0,16	5,62±0,29	0,66
Мочевина ммоль/л	5±0,15	4,8±0,33	0,47

Продолжение таблицы 5

Креатинин мкмоль/л	87±1,4	85,5±3	0,65
Гамма-глутамилтрансфераза Ед/л	41,7±6,3	40,5±10,7	0,93
Лактатдегидрогеназа Ед/л	331±5,4	338±11,5	0,63
Креатинкиназа мг/л	219±71,6	148±17,6	0,66
Холестерин общий ммоль/л	5,79±0,14	5±0,07	**0,02***
Триглицериды ммоль/л	1,84±0,1	1,62±0,17	0,38
Амилаза крови Ед/л	114,3±18,3	81,4±7	**0,03***
Липаза Ед/л	34±2,2	34,6±2,2	0,9
Мочевая кислота мкмоль/л	380±12	391,6±23,4	0,7
Сывороточное железо мкмоль/л	12,8±0,38	11,66±0,54	0,22
Кальций ммоль/л	2,38±0,01	2,4±0,02	0,59
Натрий ммоль/л	140±0,23	140±0,38	0,51
Калий ммоль/л	4,3±0,04	4,47±0,08	0,04*
Хлор ммоль/л	103,4±0,44	103,6±0,54	0,82
Магний ммоль/л	0,81±0,01	0,83±0,03	0,57
С-реактивный белок мг/л	3,88±0,33	2,2±0,34	0,04*
Ферритин мкг/л	138,5±12,9	143,9±41	0,87
Ревматоидный фактор МЕ/л	8,7±1,2	11,86±3	0,28

Статистически значимые отличия обнаружены в уровнях амилазы крови у основной группы (114,3±18,3 Ед/л) в сравнении с контрольной (81,4±7 Ед/л); СРБ 3,88±0,33 vs 2,2±0,34 мг/л (p=0,04) и количестве калия соответственно 4,3±0,04 vs 4,47±0,08 ммоль/л (p=0,04). Показатели пигментного обмена, печеночных трансаминаз, белкового, углеводного обменов, азотистых шлаков и остальные биохимические параметры достоверно не отличались в группах исследования.

В общем анализе мочи у реконвалесцентов COVID-19 отмечены достоверно более высокие удельный вес мочи и содержание белка по сравнению с контрольной группой (p<0,05) (таблица 6). Кроме того, в группе реконвалесцентов в 1,7 раз чаще встречалась лейкоцитурия, в 2,2 раза чаще оксалурия и в 3 раза чаще уратурия.

Таблица 6 – Общий анализ мочи у основной и контрольной групп пациентов

Общий анализ мочи			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
Удельный вес	1022,7±0,39	1012,7±0,54	**p=0,00***
Белок г/л	0,16±0,04	0,08±0,03	**p=0,00***
	Результат выше нормы	Результат выше нормы	
Лейкоциты	25 (25%)	3 (15%)	
Эритроциты	5 (5%)	0 (0%)	
Оксалаты [«++» и более на анализаторе]	22 (22%)	2 (10%)	
Ураты [«++» и более на анализаторе]	15 (15%)	1 (5%)	

Изменения в уровне онкомаркеров, гормонов щитовидной железы и тропонина I отсутствовали у пациентов обеих групп (Таблица 7).

Таблица 7 – Онкомаркеры, гормоны, тропонин I у основной и контрольной групп пациентов

Онкомаркеры, гормоны, тропонин I			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
CA 15-3 МЕ/мл	16,6±1,3	17,9±0,34	0,62
CA 19-9 МЕ/мл	5,02±0,5	5,58±0,91	0,62
CA 125 МЕ/мл	6,57±0,46	6,67±0,95	0,92
РЭА мМЕ/мл	32,6±1,1	32,3±1,05	0,94
АФП МЕ/мл	5,5±0,3	4,72±0,52	0,22
NSE нг/мл	4,2±0,38	3,92±0,4	0,74
CA 72-4 Ед/мл	3,42±0,73	4,8±0,8	0,43
ПСА нг/мл	0,59±0,07	0,64±0,15	0,76

Продолжение таблицы 7

ТТГ МЕ/мл	1,6±0,1	1,38±0,03	0,47
Свободный Т3 пмоль/л	6,7±0,1	6,9±0,24	0,52
Свободный Т4 пмоль/л	15,5±0,4	15,3±0,8	0,81
Тропонин I нг/мл	0,08±0,02	0,07±0,03	0,88

Интересными оказались результаты определения уровня аутоиммунных антител: в основной группе пациентов у 6% обнаруживались диагностические титры антимитохондриальных антител (таблица 8), а у контрольной группы положительный результат не зафиксирован ни у одного пациента. Ат к ТПО статистически значимо были выше у пациентов в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 46±9vs 8,75±0,88 МЕ/мл (p=0,0000). При этом антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела у исследованных пациентов не обнаруживались.

Таблица 8 – Аутоантитела у основной и контрольной групп пациентов

Аутоантитела		
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)
	Положительный результат	Положительный результат
Антитела к гладкой мускулатуре ASMA	0	0
Антинуклеарные антитела ANA	0	0
Антимитохондриальные антитела AMA	6	0
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка
Ат к ТПО МЕ/мл	46±9	8,75±0,88*

Примечание: * - $p<0,05$

Несмотря на выявленные изменения в аутоиммунных маркерах, общие показатели иммунограммы не были различными в обеих группах (таблица 9).

Таблица 9 – Иммунограмма у основной и контрольной групп пациентов

Иммунограмма			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
Ig A мг/дл	229,6±10,9	211,6±2,7	0,47
Ig M мг/дл	121,5±6,9	133,9±18,5	0,48
Ig G мг/дл	1195,7±39,1	1366,6±100	0,08
C3 мг/дл	126,8±2,1	130,3±4,3	0,49
C4 мг/дл	35,6±0,79	33,9±1,51	0,35
CD 3 10^9/л	1,43±0,05	1,38±0,1	0,69
CD 4 10^9/л	0,94±0,03	0,93±0,07	0,94
CD 8 10^9/л	0,5±0,02	0,48±0,04	0,74
CD4/CD8	2,1±0,1	2,14±0,21	0,92
CD 19 10^9/л	0,2±0,01	0,2±0,04	0,64
CD 16 10^9/л	0,038±0,02	0,42±0,06	0,52
Фагоцитарный индекс %	1,97±0,1	1,66±0,2	0,23

Самым частым изменением на КТ ОГК был сохраняющийся фиброз, который обнаружен у 38 (38%) пациентов, при этом пропорционально чаще встречался при КТ-4 (66%) и КТ-3 (58%) в остром периоде, при КТ 1-2 обнаруживался с приблизительно одинаковой частотой – в 31% и 27% соответственно. Вторыми по частоте были дисковидные ателектазы, выявленные у 13 (13%) пациентов, при КТ 1-2 у 8 (8%) пациентов, при КТ 3-4 – у 5 (5%). Морфологическая характеристика поражения в острую стадию – «матовые стекла», обнаружены лишь у 4 реконвалесцентов с объемом поражения КТ 1-2 в остром периоде (рисунок 17)

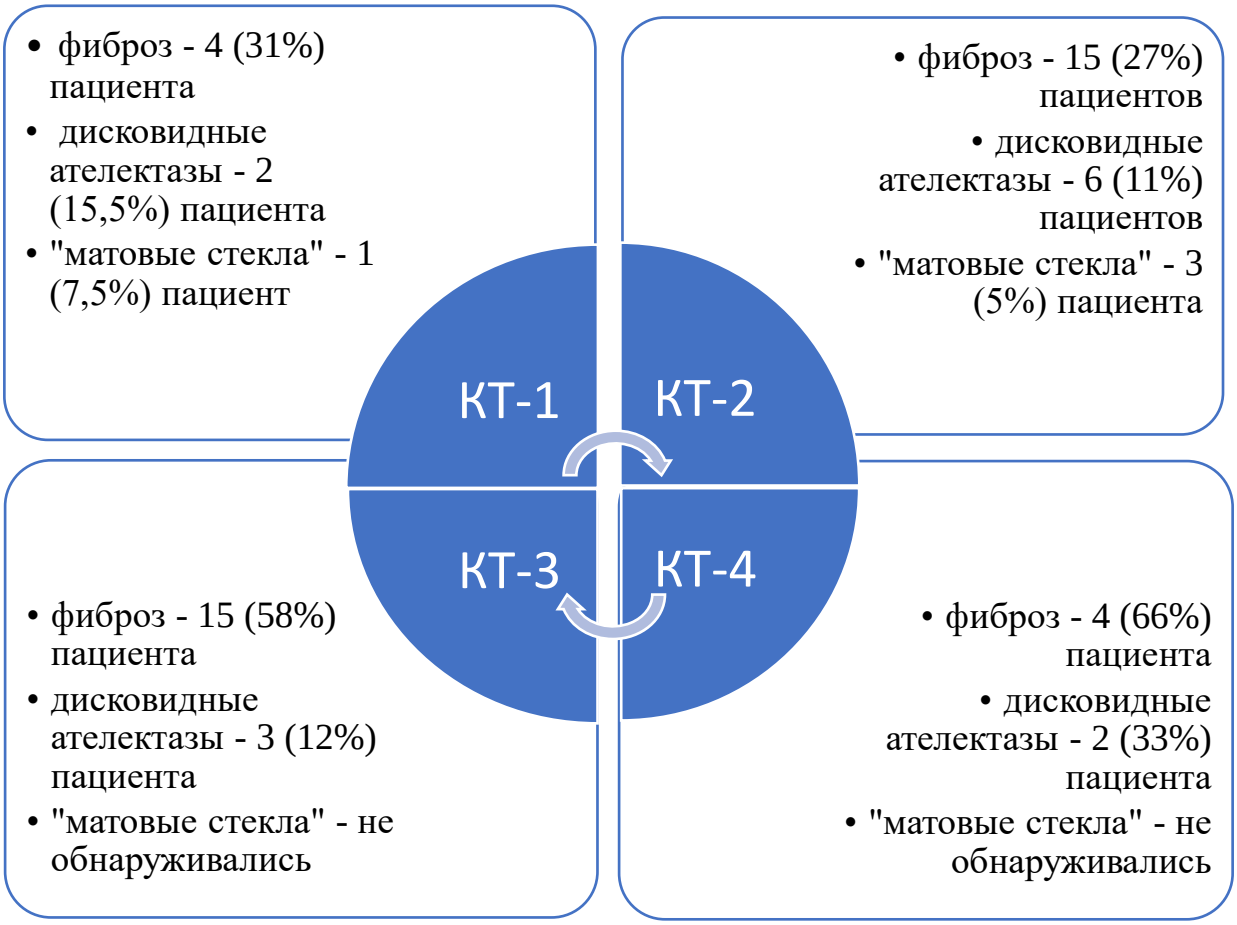


Рисунок 17 – Изменения на КТ ОГК в позднем реконвалесцентном периоде

При УЗИ щитовидной железы у 31 пациента выявлены кисты. При этом, впервые обнаружены кисты у 20 (20%) пациентов, 8 (8%) затрудняются ответить о присутствии данных изменений ранее, у 3-х пациентов кисты находили ранее (таблица 10). У 21 (21%) пациента выявлены узлы щитовидной железы, из них у 9 (9%) – впервые обнаруженные. Изменения, характерные для аутоиммунного тиреоидита, впервые найдены у 3 (3%).

Таблица 10 – Изменения на УЗИ щитовидной железы в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

	УЗИ щитовидной железы		
Морфологические изменения	Впервые обнаружены	Были ранее	Пациент затрудняется ответить
Кисты в щитовидной железе	20 (20%)	3 (3%)	8 (8%)
Узлы щитовидной железы	9 (9%)	3 (3%)	9 (9%)
Изменения характерные для АИТ	3 (3%)	2 (2%)	5 (5%)

Резюмируя 3 главу, необходимо отметить, что у лиц молодого и среднего возраста, перенесших COVID-19 в среднетяжелой или тяжелой форме, в позднем реконвалесцентном периоде наиболее частыми проявлениями являются слабость (62%), нарушение зрения (52%), одышка (51%), гипосмия и дисгевзия (44%), снижение краткосрочной памяти (43%), артралгии (43%), отеки (42%), снижение работоспособности (40%), тахикардия (33%), нарушение сна (32%), головные боли (31%) и выпадение волос (25%). Хотя бы один стойкий симптом выявлен у всех пациентов, а у 30% симптомы затрагивают несколько систем органов. Установлены достоверные связи клинических проявлений: с женским полом ассоциированы отеки (ОШ = 5,34), тахикардия (ОШ = 2,74), снижение памяти (ОШ = 2,36) и выпадение волос (ОШ = 3,9), с мужским полом – слабость (в 2,4 раза чаще). В качестве факторов риска сохранения симптомов в поздней реконвалесценции наиболее значимым оказался сахарный диабет 2 типа: для слабости ОШ составило 4,63, для одышки — 6,7, для тахикардии — 5,8. Влияния степени тяжести острой фазы инфекции на частоту постковидных жалоб не установлено — все рассчитанные отношения шансов не достигали уровня статистической значимости. Объективные изменения при физикальном осмотре отсутствовали; однако ортостатическая проба выявила вегетативную дисфункцию у 27% пациентов.

При лабораторном обследовании установлено, что в общем анализе крови показатели основных форменных элементов значимо не различались между группами, однако у 25% пациентов отмечена лейкопения, а СОЭ у женщин была достоверно выше (14,8±1,57 vs 7,9±0,65 мм/ч, p = 0,04). В биохимическом анализе крови у реконвалесцентов COVID-19 выявлены достоверные отличия в следующих показателях: холестерин (p = 0,02), амилаза (p = 0,03), С-реактивный белок (p = 0,04), калий (p = 0,04). По остальным биохимическим показателям (пигментный обмен, печёночные трансаминазы, белковый, углеводный, азотистый обмены) достоверных отличий не обнаружено. В общем анализе мочи отмечены достоверно более высокие удельный вес и содержание белка; лейкоцитурия встречалась в 1,7 раза чаще, оксалурия – в 2,2 раза, уратурия – в 3

раза по сравнению с контролем. У пациентов молодого и среднего возраста статистически значимо выше уровень антимитохондриальных антител (6% против 0% в контроле) и антител к тиреопероксидазе (46±9 vs 8,75±0,88 МЕ/мл, p = 0,0000). Достоверных отличий в уровне онкомаркеров, гормонов щитовидной железы и показателей иммунограммы не обнаружено.

Инструментальная картина характеризовалась следующими изменениями: при компьютерной томографии органов грудной клетки наиболее часто регистрировались фиброз (38%), дисковидные ателектазы (13%) и «матовые стёкла» (4%); при ультразвуковом исследовании щитовидной железы кисты впервые выявлены у 20% пациентов, узлы – у 9%, а изменения, характерные для аутоиммунного тиреоидита, – у 3% обследованных. Полученные данные демонстрируют, что поздний реконвалесцентный период COVID-19 характеризуется широким спектром клинических, лабораторных и инструментальных нарушений, при этом выраженность многих из них ассоциирована с гендерными различиями и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПО ДАННЫМ ТРАДИЦИОННЫХ КЛОТТИНГОВЫХ ТЕСТОВ

4.1. Клинические проявления нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

Одной из ключевых задач настоящего исследования являлось определение клинических и лабораторных признаков нарушений гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 (6 месяцев после перенесённой инфекции). В настоящем разделе проанализированы данные, полученные при выполнении стандартных коагулологических исследований, включающих определение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, концентрации фибриногена и уровня D-димера. Помимо плазменных факторов, изучено состояние тромбоцитарного компонента гемостаза, а также проведён корреляционный анализ между лабораторными параметрами и клиническими характеристиками пациентов.

Клинические проявления нарушений гемостаза в данной когорте (лица молодого и среднего возраста) были представлены единичным случаем тромботического события, подтверждённым инструментально. Несмотря на редкость таких событий в отдалённом периоде, их клиническая значимость требует детального разбора, особенно в контексте отсутствия выраженных изменений в стандартных коагулологических тестах. В связи с этим, в начале главы представлен клинический случай, иллюстрирующий возможность скрытого течения тромбоэмболических осложнений при нормальных показателях коагулограммы и D-димера. Приведённое наблюдение показательно: манифестный тромботический эпизод в периоде реконвалесценции может развиваться даже при отсутствии существенных коагулопатических нарушений в острой фазе и после восстановления рутинных гемостазиологических тестов до нормальных значений в позднем периоде. Отказ от антикоагулянтной поддержки после выписки из стационара сыграл ключевую роль в реализации

тромбоэмболического риска у данного пациента. Тест тромбодинамики позволил заподозрить тромбоз при нормальных значениях D-димера и коагулограммы, что подтверждает его диагностическую ценность в таких ситуациях. У наблюдавшихся пациентов с 6 по 9 месяц реконвалесценции и получавших медикаментозную коррекцию гемостаза тромботических событий в поздней реконвалесценции выявлено не было.

Клинический пример

Пациент П., 45 лет. В декабре 2020 г. проходил лечение в коронавирусном госпитале ГБУЗ «СКИБ». Диагноз новой коронавирусной инфекции верифицирован обнаружением РНК SARS-CoV-2 в ПЦР-исследовании, форма заболевания квалифицирована как тяжёлая.

На момент госпитализации у пациента регистрировались фебрильная лихорадка (до 39 °С), нарастающая одышка, приступообразный кашель и ощущение неполноты вдоха. Сатурация капиллярной крови при дыхании атмосферным воздухом составляла 90%. При КТ-сканировании грудной полости визуализировались двусторонние участки по типу «матового стекла» с поражением около 58% лёгочной паренхимы, что в совокупности с клинической картиной позволило верифицировать COVID-19 тяжелой степени (КТ-3). Лабораторно в период госпитализации: максимальные уровни СРБ — 158 мг/л, ферритина — 889 мкг/л, D-димера — 0,34 мг/л. Показатели коагулограммы были в пределах референсных значений, за исключением умеренного повышения фибриногена (5,2 г/л), что характерно для воспалительного ответа, но не свидетельствовало о развитии гиперкоагуляции. Проводились противовирусная терапия, антикоагулянтная (эноксапарин в профилактической дозе) и упреждающая противовоспалительная терапия ГКС и тоцилизумабом, оксигенотерапия. Выписан на 26-й день болезни с улучшением.

После выписки выраженная астенизация сохранялась около 3–х месяцев. Примерно через 3 месяца появились жалобы на дискомфорт в грудной клетке, ощущение нехватки воздуха, которое периодически возникало и самостоятельно проходило. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно препараты

не принимал. Отмечает, что в течение 1 месяца вышеописанные симптомы самостоятельно прекратились.

При плановом обследовании через 6 месяцев после заболевания (июнь 2021 г.) жалоб на дискомфорт в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, одышку у пациента не зафиксировано. По данным лабораторного обследования: тест тромбодинамики – состоявшийся тромбоз; в коагулограмме АЧТВ 34 сек, МНО 0,98, фибриноген 2,8 г/л, ТВ 21,5 сек, D-димер 0,18 мг/л. Инструментально – КТ-ангиография сосудов ОГК, обнаружены участки отсутствия контрастирования в мелких ветвях средней долевой артерии (задняя сегментарная базальная артерия и медиальная базальная сегментарная артерия) и дефекта контрастирования в левой нижнедолевой артерии (верхняя сегментарная артерия), что соответствует тромбоэмболии мелких ветвей легочных артерий.

4.2. Лабораторные данные нарушений гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

Показатели биохимической коагулограммы в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 представлены в таблице 11: АЧТВ составил 32,2±0,47 сек, ПТВ – 11,85±0,08 сек, МНО – 0,96±0,01; фибриноген – 3,46±0,08 г/л, МНО – 0,96±0,01, что не отличалось от показателей контрольной группы. МНО >1,2 не зарегистрировано ни в одном случае.

Уровень D-димера составил 0,28±0,01 мг/л, что в 14 раз ниже, чем в остром периоде (3,9±0,31 мг/л, $p<0,05$). Повышение D-димера >1,1 мг/л (диагностический критерий ковид-ассоциированной коагулопатии) зарегистрировано только в одном случае, а подъём >0,5 мг/л – у 6 пациентов. Таким образом, у подавляющего большинства реконвалесцентов уровень D-димера нормализовался. В то же время, у 7% пациентов сохранялось его повышение, что может указывать на персистирующую активацию свёртывания и требует дополнительного наблюдения.

Статистически значимыми отличиями в опытной группе было укорочение ПТВ по сравнению со значением контрольной группы до 11,85±0,08 vs 13,83±0,22 сек ($p = 0,0002$); и укорочение тромбинового времени (ТВ) 19,5±0,1 сек по

сравнению с контролем 21,1±0,17 сек (p = 0,003).

Таблица 11 – Коагулограмма у основной и контрольной групп пациентов

Коагулограмма			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
АЧТВ сек	32,2±0,47	31,6±0,14	0,54
Протромбиновое время сек	11,85±0,08	13,83±0,22	**0,0002***
Протромбиновый индекс %	103,5±1,26	104,3±3,32	0,8
МНО	0,96±0,01	0,95±0,01	0,78
Фибриноген г/л	3,46±0,08	3,43±0,19	0,86
Тромбиновое время сек	19,5±0,1	21,1±0,17	**0,003***
D-димер мг/л	0,28±0,01	0,27±0,02	0,79

Помимо оценки плазменного звена гемостаза, в рамках исследования был проведён анализ тромбоцитарного компонента, который играет важную роль в процессах первичного гемостаза и тромбообразования.

Средний уровень тромбоцитов в основной группе составил 258 ± 5,8 × 10^9/л и не отличался от контрольных значений (262 ± 8,9 × 10^9/л, p = 0,75). Лёгкая тромбоцитопения (<150 × 10^9/л) выявлена лишь у 3 пациентов. Показатели среднего объёма тромбоцитов также не различались между группами (10,64 ± 0,08 фл против 10,67 ± 0,19 фл в контроле, p = 0,92). Таким образом, в поздней реконвалесценции значимых изменений тромбоцитарного звена не происходит.

Для оценки влияния тяжести течения COVID-19 на состояние гемостаза в периоде поздней реконвалесценции проведено сравнение показателей коагулограммы у пациентов, перенесших среднетяжёлую (n=55) и тяжёлую (n=45) формы заболевания. Статистически значимых различий по уровню АЧТВ, ПТВ, МНО, ТВ, фибриногена и D-димера между группами не выявлено (p > 0,05 для всех показателей). Частота гиперфибриногенемии (>4 г/л) также не различалась: 23,6% в группе среднетяжёлого течения против 26,7% в группе тяжёлого (p =

0,72). Таким образом, тяжесть острого периода COVID-19 не оказывает существенного влияния на лабораторные показатели гемостаза в периоде поздней реконвалесценции, что подтверждает необходимость мониторинга всех пациентов независимо от тяжести перенесённой инфекции.

Повышение уровня фибриногена >4 г/л отмечено у 25 пациентов (25%). В данной когорте средний возраст составил 51,5±8 лет, из них 8 человек молодого возраста (18–44 года) и 17 – среднего (45–60 лет), гипертоническая болезнь выявлена у 14 пациентов, ИМТ в среднем составил 31,8±1,2 кг/м², что соответствует ожирению 1 степени. Ввиду значимой роли данного показателя в воспалительном процессе, был выполнен клинико-лабораторный анализ соответствующей группы.

Для выявления факторов риска повышения фибриногена рассчитаны отношения шансов и 95% доверительные интервалы для потенциальных предикторов (рисунок 18). Статистически значимая связь установлена только для ожирения: ОШ = 3,75 (95% ДИ 1,19–11,90; p<0,05). Для среднего возраста (45–60 лет) ОШ составило 1,10 (95% ДИ 0,39–2,91; p<0,05), для сахарного диабета 2 типа – 0,45 (95% ДИ 0,01–2,13; p<0,05), для женского пола – 0,89 (95% ДИ 0,37–2,10; p<0,05), для изменений на КТ ОГК – 0,90 (95% ДИ 0,30–2,80; p<0,05). Таким образом, у пациентов с ожирением шансы иметь повышенный фибриноген выше в 3,75 раза ($p < 0,05$).

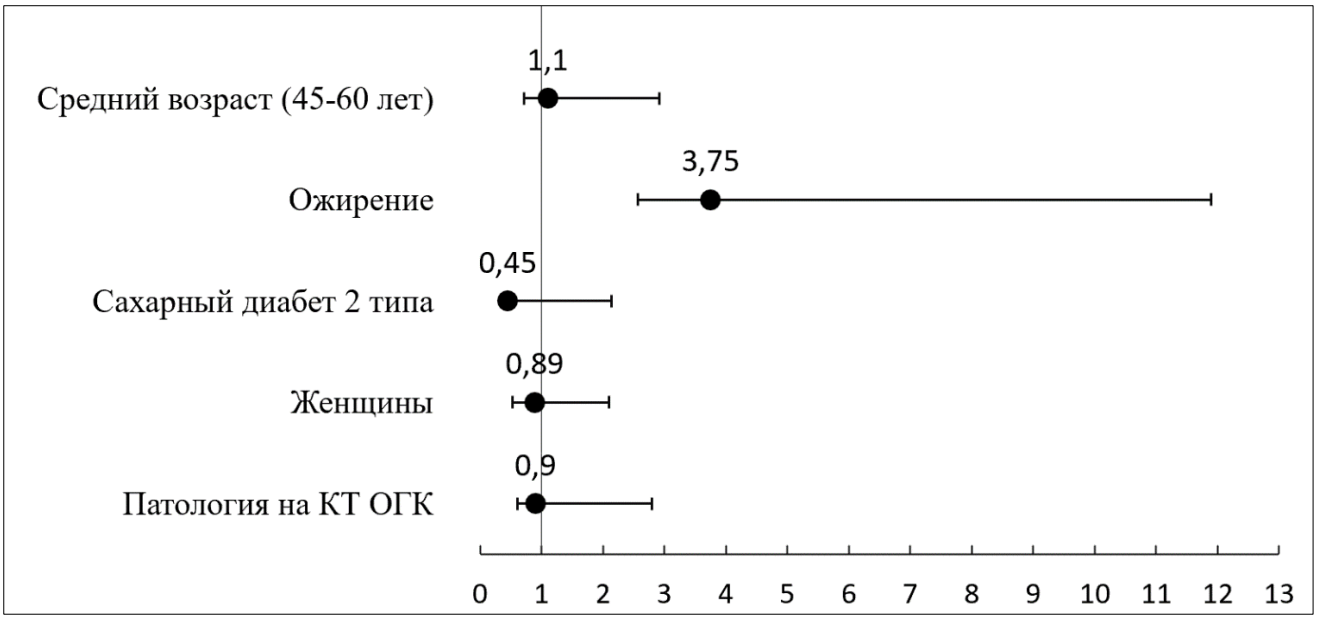
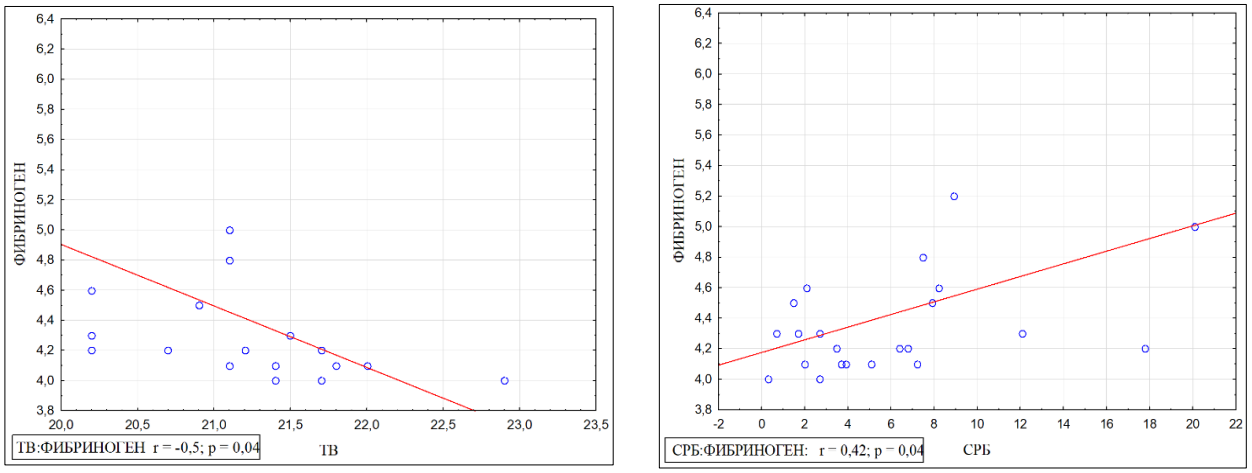


Рисунок 18 – Влияние возраста, сопутствующей патологии и гендерной принадлежности на гиперфибриногенемию (Отношение шансов с ДИ)

В данной группе проведён корреляционный анализ между уровнем фибриногена, тромбиновым временем и маркерами воспаления. Выявлена умеренная отрицательная связь с ТВ ($r = –0,5$, $p = 0,04$), показывающая, что повышение фибриногена ассоциируется с укорочением ТВ (рисунок 19). Также зафиксированы умеренные положительные корреляции с С-реактивным белком ($r = 0,42$, $p = 0,04$) и с СОЭ ($r = 0,45$, $p = 0,02$).

а) б)



в)

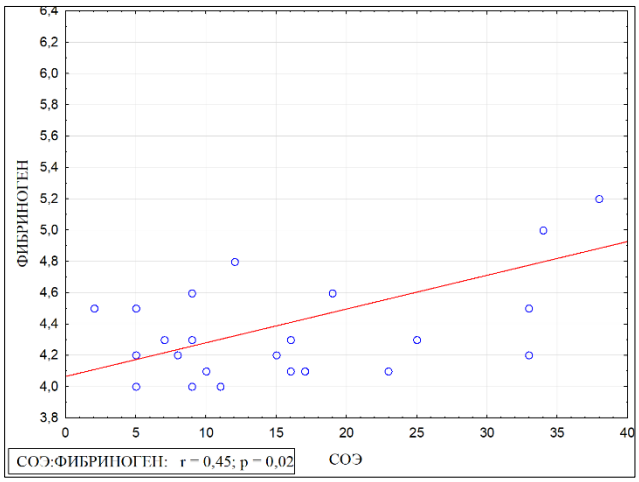


Рисунок 19 – Корреляционные зависимости между: а) фибриногеном и ТВ б) фибриногеном и СРБ в) фибриногеном и СОЭ

Подводя итоги главы 4, следует отметить, что в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста клинически значимое тромботическое осложнение зарегистрировано в 1%. Однако, как показал представленный клинический случай, тромбоз может протекать скрыто и не сопровождаться изменениями стандартной коагулограммы и D-димера. При этом тест тромбодинамики позволил диагностировать состоявшийся тромбоз, что свидетельствует о его высокой чувствительности к скрытым тромботическим процессам и подтверждает необходимость его применения в сложных диагностических ситуациях.

В лабораторной картине основными сдвигами в коагулограмме явились статистически значимое укорочение протромбинового времени (11,85±0,08

против 13,83±0,22 сек в контроле, p=0,0002) и тромбинового времени (19,5±0,1 против 21,1±0,17 сек, p=0,003), что соответствует изменениям острого периода коронавирусной инфекции. Показатели АЧТВ, МНО и фибриногена в среднем не отличались от контрольных значений, также значимых изменений со стороны тромбоцитов не выявлено. Уровень D-димера в периоде поздней реконвалесценции снизился в 14 раз по сравнению с острым периодом (0,28±0,01 против 3,9±0,31 мг/л, p<0,05). Выраженное повышение D-димера зафиксировано у 7 пациентов.

Значимых изменений со стороны тромбоцитарного звена не выявлено: средний уровень тромбоцитов (258±5,8×10⁹/л) и их средний объём (10,64±0,08 фл) не отличались от контроля (p>0,05). Лёгкая тромбоцитопения зарегистрирована лишь у 3% пациентов.

Гиперфибриногенемия (>4 г/л) выявлена у 25% пациентов, ключевым фактором риска явилось ожирение (ОШ=3,75; 95% ДИ 1,19–11,90; p<0,05). Уровень фибриногена положительно коррелировал с СРБ (r=0,42; p=0,04) и СОЭ (r=0,45; p=0,02) и отрицательно – с тромбиновым временем (r= –0,49; p=0,04). Таким образом, гиперфибриногенемия может служить вероятным объяснением укороченного ТВ в пробирочном тесте (при избытке фибриногена тромбин быстрее превращает его в фибрин) и отражает общий тренд персистирующего воспаления у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19.

Традиционные клоттинговые тесты и D-димер в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 демонстрируют лишь незначительные протромботические сдвиги и не позволяют надёжно выявить гиперкоагуляцию у большинства пациентов, что обосновывает необходимость применения более чувствительных интегральных методов оценки гемостаза, в частности теста тромбодинамики.

ГЛАВА 5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНОГО СПОСОБА ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

5.1. Результаты теста тромбодинамики в периоде поздней реконвалесценции COVID-19

Тест тромбодинамики оказался более чувствительным к изменениям гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (таблица 12). **Таблица 12 –** Показатели теста тромбодинамики у основной и контрольной групп

Тромбодинамика			
Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
	Среднее ± Стандартная ошибка	Среднее ± Стандартная ошибка	**<0,05***
Скорость роста сгустка V мкм/мин	35,4±0,74	27,8±0,84	**0,0002***
Задержка роста сгустка Tlag мин	1,19±0,04	0,86±0,04	**0,006***
Начальная скорость Vi мкм/мин	51,4±0,5	49,6±0,63	0,19
Стационарная скорость скорость Vst мкм/мин	34,4±0,6	24,3±0,8	**0,0001***
Размер сгустка через 30 минут мкм	1211±19,9	1087±23,2	**0,015***
Плотность D у.е.	23133±271	24309±862	0,14
Время появления спонтанных сгустков Tsp мин	22,5±0,6	отсутствуют	**0,0000***

Отклонения основных параметров опытной группы указывали на высокий протромботический потенциал исследуемой плазмы. Так, V составила 35,4±0,74 мкм/мин, что достоверно выше значений контрольной группы. У 39 (39%) пациентов определялось появление спонтанных сгустков, размеры сгустка были увеличены 1211±19,9 мкм, однако плотность находилась в пределах референтных значений – 23133±271 у.е. Начальная скорость образования сгустка была увеличена у 16 (16%) пациентов; Vst была ускорена аналогично показателю V. При сравнении результатов опытной группы и контрольной установлено, что все

параметры гиперкоагуляции (V, Vst, CS, появление спонтанных сгустков) были статистически значимо выше в группе реконвалесцентов COVID-19.

На основании интегрального теста глобальной оценки состояния гемостаза – теста ТД все исследуемые пациенты распределены следующим образом: гиперкоагуляция зафиксирована в большинстве случаев – у 80 (80%) пациентов. При этом, выраженная гиперкоагуляция зарегистрирована у 35 человек (35%), умеренная гиперкоагуляция – у 45 пациентов (45%), нормокоагуляция – у 20 пациентов (20%), гипокоагуляция не выявлена (рисунок 20).

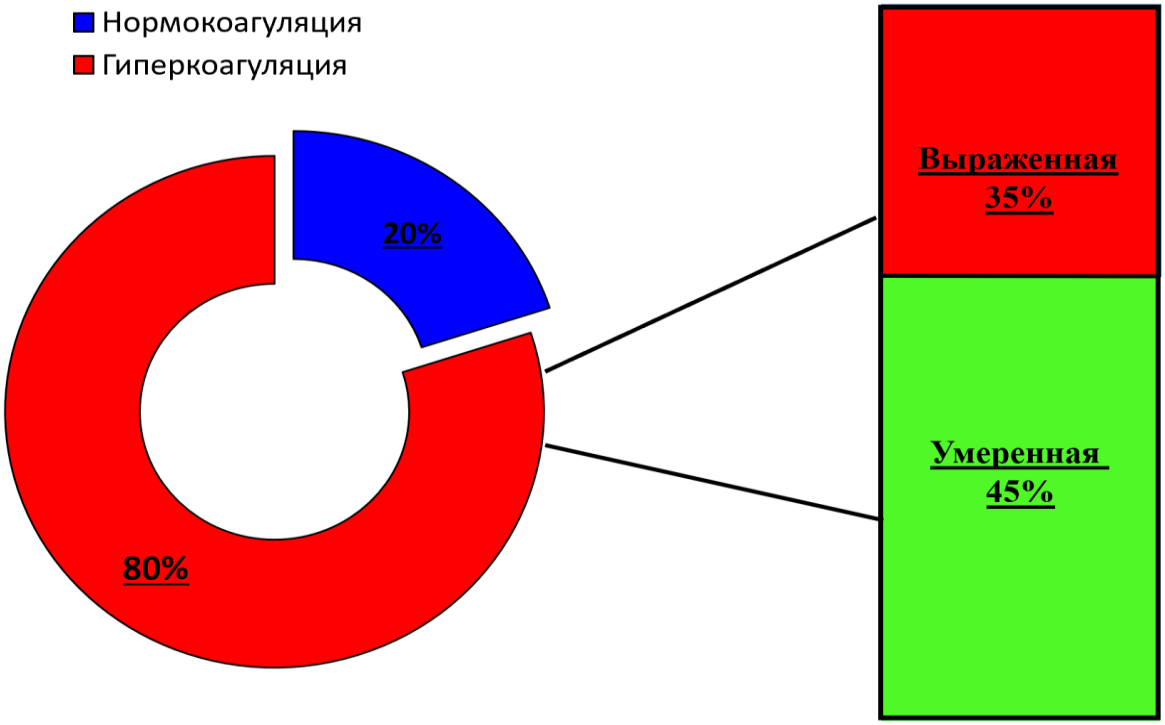


Рисунок 20 – Характер нарушений гемостаза у пациентов через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции по данным теста тромбодинамики

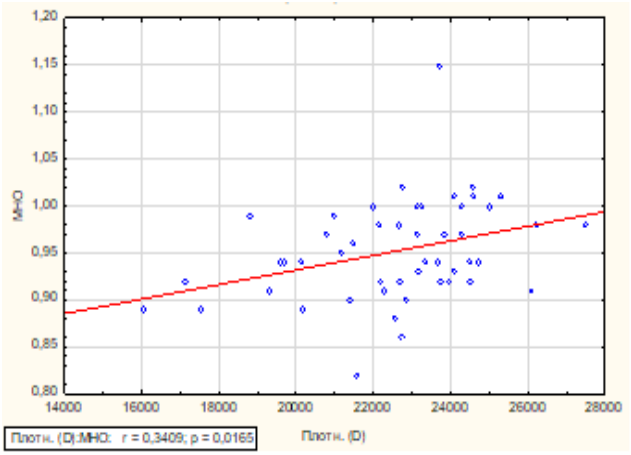
В группе контроля – нормокоагуляция отмечена у 79% исследованных, умеренная гиперкоагуляция – у 21%. Гипокоагуляция и выраженная гиперкоагуляция не зарегистрированы (рисунок №21)



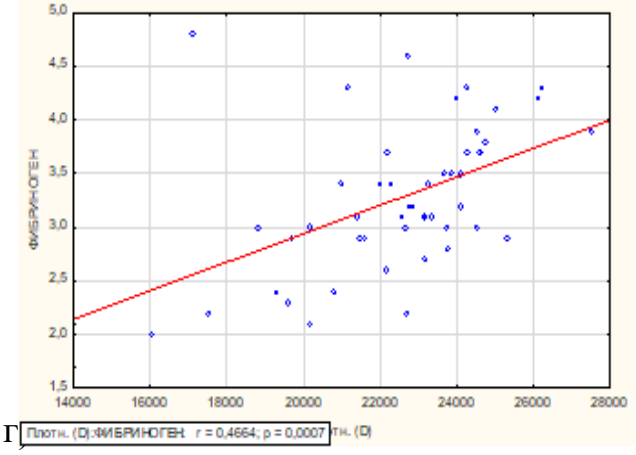
Рисунок 21 – Характер нарушений гемостаза у пациентов контрольной группы по данным теста тромбодинамики

Анализ взаимосвязей показателей теста тромбодинамики и стандартной коагулограммы показал, что наибольшая корреляционная связь зафиксирована для пары фибриноген – плотность сгустка (D), коэффициент корреляции составил 0,5 при p=0,0007. Связь между МНО и плотностью сгустка была умеренной положительной (r=0,34; p=0,016). Скорость роста сгустка (V) коррелировала с D-димером (r=0,37; p=0,08), тогда как с АЧТВ выявлена обратная зависимость средней силы (r=-0,37; p=0,008).

а)



б)



г)

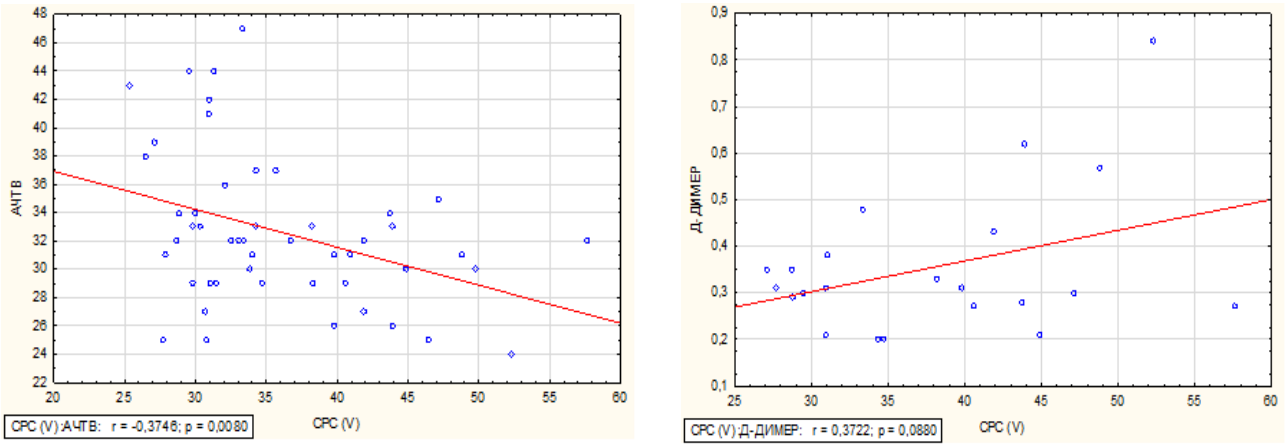


Рисунок 22 – Простая линейная корреляционная связь между:

а) МНО и D (плотность сгустка) б) фибриногеном и D (плотность сгустка)

в) АЧТВ и V(скорость роста сгустка) г) D-димером и V (скорость роста сгустка)

5.2. Взаимосвязь клинических и лабораторных изменений в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 и нарушений гемостаза по результатам теста тромбодинамики

Изучение трёх групп пациентов (А – выраженная гиперкоагуляция, В – умеренная гиперкоагуляция, С – нормокоагуляция) позволило проанализировать связь между состоянием гемостаза и комплексом клинико-лабораторных показателей в поздней реконвалесценции COVID-19. В анализ были включены показатели воспалительного и иммунного статуса, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, почек, печени, поджелудочной и щитовидной желёз, а также параметры липидного, белкового, углеводного и пуринового обмена.

Взаимосвязь выраженной гиперкоагуляции с жалобами в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 показана на рисунке 23.

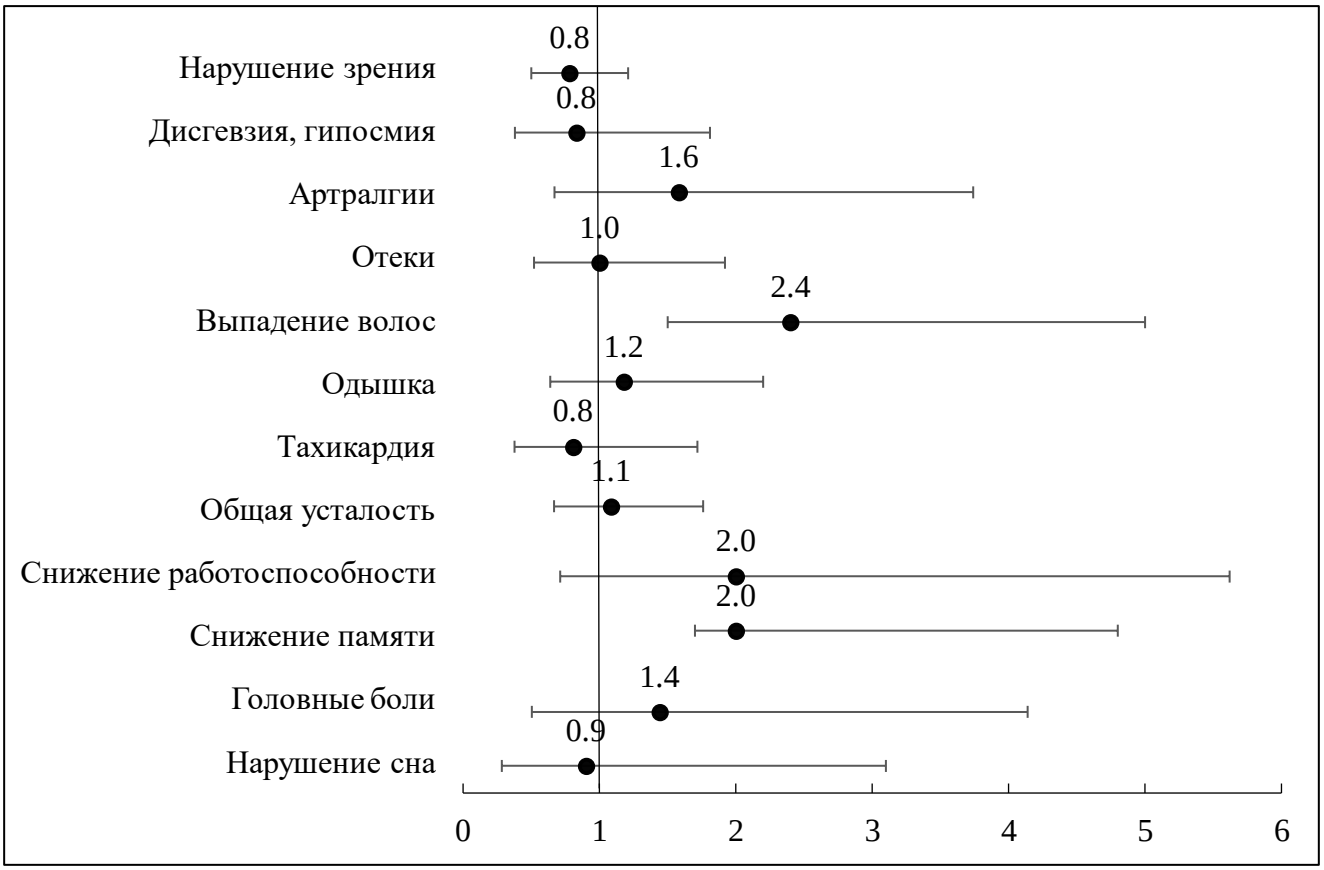


Рисунок 23 – Влияние гиперкоагуляции на клинические проявления в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 (отношение рисков с доверительным интервалом)

Статистически значимых ассоциаций между выраженной гиперкоагуляцией и большинством изученных клинических проявлений не выявлено. Исключение составили жалобы на выпадение волос, частота которых в группе А была выше в 2,4 раза [95% ДИ 1,5–5,0; $p<0,05$], и снижение памяти, регистрировавшееся в 2 раза чаще [95% ДИ 1,7–4,8; $p<0,05$] по сравнению с пациентами без выраженной гиперкоагуляции.

Анализ сопутствующей патологии показал, что нарушения массы тела ассоциированы с повышенным риском гиперкоагуляции. У пациентов с ожирением (1–3 ст.) уровни фибриногена (3,6 [3,0–4,1] г/л) и СРБ (3,9 [2,8–6,2] мг/л) были значимо выше, чем у лиц без ожирения (2,65 [1,1–2,9] г/л и 3,35 [2,9–3,825] мг/л соответственно). Одновременно с этим у данной категории пациентов

регистрировался повышенный риск гиперкоагуляции, который варьировал в зависимости от степени нарушения массы тела: при избыточной массе тела ОР=2,57 [95% ДИ 1,26–5,2; p<0,05], при ожирении 1 степени — ОР=3,5 [95% ДИ 1,33–9,2; p<0,05], при ожирении 2–3 степени — ОР=2,0 [95% ДИ 1,05–3,97; p<0,05].

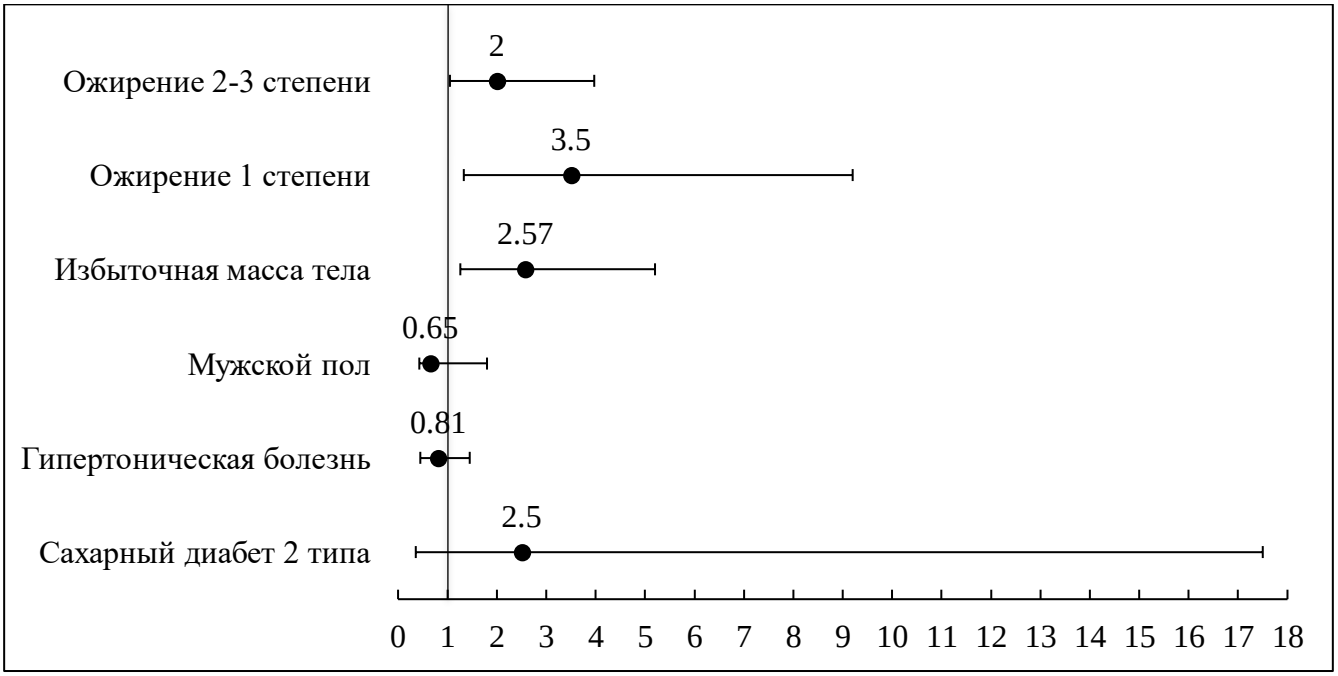


Рисунок 24 – Роль сопутствующей патологии и половой принадлежности у пациентов с гиперкоагуляцией (отношение рисков с доверительным интервалом)

Большинство параметров общего анализа крови оказалось в пределах референтного интервала во всех исследованных группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Клинический анализ крови у пациентов с различными изменениями гемостаза

Клинический анализ крови							
Показатели	Выраженная гиперкоагуляция, группа **A** (n=35)		Умеренная гиперкоагуляция, группа **B** (n=45)		Нормокоагуляция, группа **C** (n=30)		p
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	**<0,05***
Лейкоциты 10^9/л	5,8	5,1 – 7,39	5,8	4,8 – 7,02	5,56	4,94 – 6,3	–
Моноциты 10^9/л	0,4	0,4 – 0,57	0,48	0,41 – 0,6	0,43	0,38 – 0,53	–
Лимфоциты 10^9/л	1,9	1,66 – 2,32	1,84	1,51 – 2,21	1,89	1,51 – 2,1	–
Базофилы 10^9/л	0,03	0,03 – 0,05	0,04	0,03 – 0,05	0,03	0,02 – 0,05	–
Эозинофилы 10^9/л	0,16	0,09 – 0,22	0,13	0,09 – 0,2	0,12	0,06 – 0,13	–

Продолжение таблицы 13

Нейтрофилы 10^9/л	3,4	2,5 – 4,3	3,5	2,6 – 4,1	3,35	2,5 – 3,9	–
Тромбоциты 10^9/л	258	213 – 303	258	236 – 284	248	199 – 280	–
Средний объем тромбоцитов фл	10,8	10,1 – 11,3	10,8	10,4 – 10,8	10,6	10,4 – 11,35	–
Эритроциты10^12/л	4,99	4,67 – 5,28	5,06	4,57 – 5,38	4,8	4,48 – 5,376	–
Гемоглобин г/л	142	132 – 152	144	132 – 155	139	128 – 158	–
Средний объем эритроцита фл	85,9	84,1 – 87,3	85,1	82,4 – 89,1	88,3	87,7 – 90,1	**p A-C= 0,04***
Среднее содержание Hb в эритроците пг	29	28 – 30	29	27 – 30	30	28,5 – 30,5	–
Средняя концентрация Hb в эритроците мг/л	33,5	32,8 – 34	33,4	32,7 – 34,1	33,2	32,6 – 34,2	–
СОЭ по Панченкову мужчины мм/ч	5	3 – 10	6	2 – 10	9	6 – 13	–
СОЭ по Панченкову женщины мм/ч	9	5 – 16	14	10 – 26	10	6 – 21	–

При этом, статистически значимо отличался, и был снижен средний объем эритроцитов у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией 85,9 [84,1 – 87,3] фл по сравнению с группой нормокоагуляции 88,3 [87,7 – 90,1] фл.

При анализе биохимических показателей крови получены следующие результаты: в группе А с выраженной гиперкоагуляцией достоверно снижен уровень альбумина на 4,9 г/л (p=0,02) по сравнению с нормокоагуляцией и на 5 г/л (p=0,05) относительно умеренной гиперкоагуляции (таблица 14).

Главные маркеры воспаления острой стадии – СРБ и ферритин – в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 статистически значимо не различались между группами с разными типами гемостаза (А, В, С) и не были повышенными.

Таблица 14 – Биохимический анализ крови у пациентов с различными вариантами нарушениями гемостаза

Биохимический анализ крови							
Показатели	Выраженная гиперкоагуляция, группа **А** (n=35)		Умеренная гиперкоагуляция, группа **В** (n=45)		Нормокоагуляция, группа **С** (n=30)		p
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	**<0,05***
Билирубин общий	14,2	10,7 – 18,1	14,4	11,6 – 18,3	15,1	11,25 – 22,7	–
Билирубин прямой мкмоль/л	4,6	3,2 – 5,4	3,9	3 – 5,3	3,55	2,7 – 5,6	–
АЛТ Ед/л	27	20 – 35	27	20 – 33	24	20 – 35	–
АСТ Ед/л	26	20 – 31	24	22 – 31	24	21 – 30	–
Общий белок г/л	68,4	65 – 71,6	67,9	64,1 – 72,2	70,8	65,9 – 73,2	–
Альбумин г/л	43,1	41,3 – 44,2	48,1	45,9 – 49,3	48	46,3 – 51,5	**p A-B= 0,04*** **p A-C = 0,02***
Глюкоза ммоль/л	5,3	5,1 – 5,8	5,4	5,1 – 6	5,7	5,1 – 6,5	–
HbAc %	5,4	4,8 – 6,3	5,1	5 – 5,7	5,4	4,7 – 7,4	–
Мочевина ммоль/л	4,8	3,9 – 6	4,7	3,8 – 5,6	5	4,5 – 5,9	–
Креатинин мкмоль/л	88	77 – 98	84	75 – 94	89	76 – 93	–
Амилаза Ед/л	69,5	59 – 89	63	49 – 79	61	47 – 101	–
Липаза Ед/л	35	28 – 38	26	22 – 27	24	21 – 27	**p A-B= 0,04*** **p A-C = 0,02***
ГГТ Ед/л	21	13 – 43	25	15 – 43	29	20 – 45	–
ЩФ Ед/л	66	56 – 80	66	51 – 74	66	48 – 73	–
ЛДГ Ед/л	332	299 – 358	338	293 – 398	302	295 – 333	–
КФК Ед/л	147	113 – 218	137	85 – 178	116	89 – 144	–
Холестерин общий ммоль/л	5,5	5 – 6,1	5,8	4,9 – 7,3	5,45	4 – 6,85	–
Триглицериды ммоль/л	1,5	1,1 – 2,4	1,8	0,9 – 2,7	1,2	0,8 – 2,6	–
ЛПВП мг/дл	48,9	44,4 – 61,9	46,7	48,4 – 53,2	46,4	40,4 – 53,9	–
ЛПНП мг/дл	138,3	107,3 – 157,9	145,6	111,2 – 192,2	129,3	96,5 – 164,8	–
Мочевая кислота мкмоль/л	353	287 – 449	364	304 – 471	403	281 – 480	–
Сывороточное железо мкмоль/л	12	10,3 – 13,6	12,5	10,9 – 16,4	11,9	9,2 – 14,9	–
Кальций ммоль/л	2,39	2,3 – 2,42	2,37	2,32 – 2,46	2,39	2,34 – 2,42	–
Натрий ммоль/л	140	139 – 141	140	139 – 141	140	138 – 144	–
Калий ммоль/л	4,2	4 – 4,7	4,2	4,1 – 4,5	4,25	4,1 – 4,65	–
Хлор ммоль/л	103	101 – 105	103	101 – 104	104	102 – 105,5	–
Магний ммоль/л	0,82	0,77 – 0,85	0,81	0,77 – 0,86	0,83	0,78 – 0,84	–
СРБ мг/л	3,5	1,8 – 6,3	3,1	1,7 – 4,6	3,5	1,8 – 4,45	–
Ферритин мкг/л	82,9	46 – 164	101	59 – 217	136	45 – 171	–
РФ МЕ/л	3	1 – 10	3	1 – 15	4	1 – 16,5	–
Витамин Д нг/мл	43,6	30 – 55	41,7	27 – 52	49	29 – 67	–

Липаза крови оказалась достоверно выше в группе пациентов с выраженной гиперкоагуляцией (35 [28 - 38] Ед/л по сравнению с умеренной гиперкоагуляцией (26 [22 – 27] Ед/л (p=0,04)) и нормокоагуляцией (24 [21 – 27] Ед/л (p=0,02)).

При анализе уровней электролитов и микроэлементов обращает на себя внимание тенденция к снижению магния крови во всех исследованных группах $0{,}82_{\text{выр.}}$ vs $0{,}81_{\text{умер.}}$ vs $0{,}83_{\text{норм.}}$ ммоль/л, достоверных различий между группами не получено. Остальные показатели (кальций, натрий, хлор, кальций) находились в пределах референтного интервала.

Показатели пигментного обмена и печеночной функции (билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ) во всех группах не различались между собой. Такая же картина наблюдалась с показателями углеводного обмена (глюкоза, HbAc), креатинина, мочевины, уровнем мочевой кислоты, КФК, РФ.

Уровень гормонов щитовидной железы зависел от состояния системы гемостаза в периоде реконвалесценции COVID-19.

Уровень свободного трийодтиронина был достоверно выше у пациентов с гиперкоагуляцией (как выраженной, так и умеренной) по сравнению с группой нормокоагуляции: p=0,02 и p=0,04 соответственно (таблица 15).

В свою очередь, концентрация свободного тироксина оказалась достоверно выше в группе нормокоагуляции по сравнению с пациентами с выраженной (p=0,02) и умеренной (p=0,005) гиперкоагуляцией. Остальные средние показатели гормонального фона и уровень тропонина I находились во всех группах не различались между собой.

Таблица 15 – Гормоны щитовидной железы и тропонина I у пациентов с различными вариантами нарушениями гемостаза

	Гормоны и тропонин I						
Показатели	Выраженная гиперкоагуляция, группа **A** (n=35)		Умеренная гиперкоагуляция, группа **B** (n=45)		Нормокоагуляция, группа **C** (n=30)		p
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	**<0,05***
ТТГ МЕ/мл	1,36	0,9 – 1,86	1,28	0,69 – 2,01	1	0,77 – 2,2	–
Своб.Т3 пмоль/л	6,86	5,92 – 8,11	6	5,77 – 6,58	4,9	4,5 – 5,7	**p A-C = 0,02*** **p B-C = 0,02***

Продолжение таблицы 15

Своб.Т4 пмоль/л	14,4	12,5 – 15,2	13,9	11,3 – 25	18,9	15,4 – 21,9	**p A-C= 0,02* p B-C = 0,005***
Тропонин I нг/мл	0,03	0,02 – 0,07	0,04	0,02 – 0,06	0,03	0,02 – 0,05	–

В иммунограмме (Таблица 16) уровень основных иммуноглобулинов, компонентов системы комплимента, показателей клеточного и гуморального иммунитета достоверно не отличались во всех группах. CD-16 (NK) были статистически значимо выше у группы реконвалесцентов с нормокоагуляцией по сравнению с группой выраженной (p=0,01) и умеренной (p=0,02) гиперкоагуляции. По уровню специфических антител к SARS-CoV 2 IgM и IgG группы А, В, С не отличались между собой.

Таблица 16 – Иммунограмма и антитела к SARS-CoV 2 у пациентов с различными вариантами нарушениями гемостаза

	Иммунограмма и антитела к SARS-CoV 2						
Показатели	Выраженная гиперкоагуляция, группа **А** (n=35)		Умеренная гиперкоагуляция, группа **В** (n=45)		Нормокоагуляция, группа **С** (n=30)		p
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	**<0,05***
Ig A мг/дл	201	133 – 264	227	158 – 266	230	201 – 282	–
Ig M мг/дл	115	73 – 141	110	68 – 155	121	94 – 147	–
Ig G мг/дл	1076	800 – 1341	1098	946 – 1402	1278	1038 – 1650	–
С3 мг/дл	125	114 – 141	125	114 – 139	127	107 – 140	–
С4 мг/дл	35	30 – 39	35	32 – 39	37	32 – 40,5	–
СД 3 10^9/л	1,39	1,5 – 1,61	1,35	1,12 – 1,65	1,38	0,97 – 1,6	–
СД 4 10^9/л	0,9	0,73 – 1,1	0,87	0,71 – 1,14	0,92	0,69 – 1,1	–
СД 8 10^9/л	0,49	0,39 – 0,63	0,45	0,35 – 0,56	0,38	0,31 – 0,66	–
СД4/СД8	1,9	1,5 – 2,4	2	1,4 – 2,6	2	1,4 – 3,2	–
СД 19 10^9/л	0,19	0,14 – 0,25	0,14	0,09 – 0,24	0,17	0,13 – 0,22	–
СД 16 10^9/л	0,25	0,22 – 0,28	0,26	0,2 – 0,29	0,38	0,3 – 0,88	p A-C= 0,01* p B-C = 0,02*
Фагоцитарный индекс %	1,72	1,14 – 2,2	1,84	1,36 – 2,88	1,8	1,2 – 2,9	–
Ат к ТПО МЕ/мл	7,1	5,26 – 13,4	10,2	5,9 – 19	9,2	5 – 25	–
Ig M к SARS-CoV2	0,63	0,28 – 2	1,7	0,42 – 3,5	1,43	0,22 – 5	–
Ig G к SARS-CoV 2	16,5	15 – 17,4	17,2	15,2 – 17,6	15,6	12 – 17,2	–

Для анализа влияния состояния гиперкоагуляции на результаты копрологического исследования рассчитали отношение шансов с доверительным

интервалом. Установлено, что у реконвалесцентов COVID-19 с сохраняющейся гиперкоагуляцией выше шанс обнаружения жирных кислот и нейтрального жира в кале в 2,4 раза [95% ДИ 1,6 – 5,34; p<0,05] и 2,1 раза [95% ДИ 1,3 – 8,4; p<0,05] (рисунок 25).

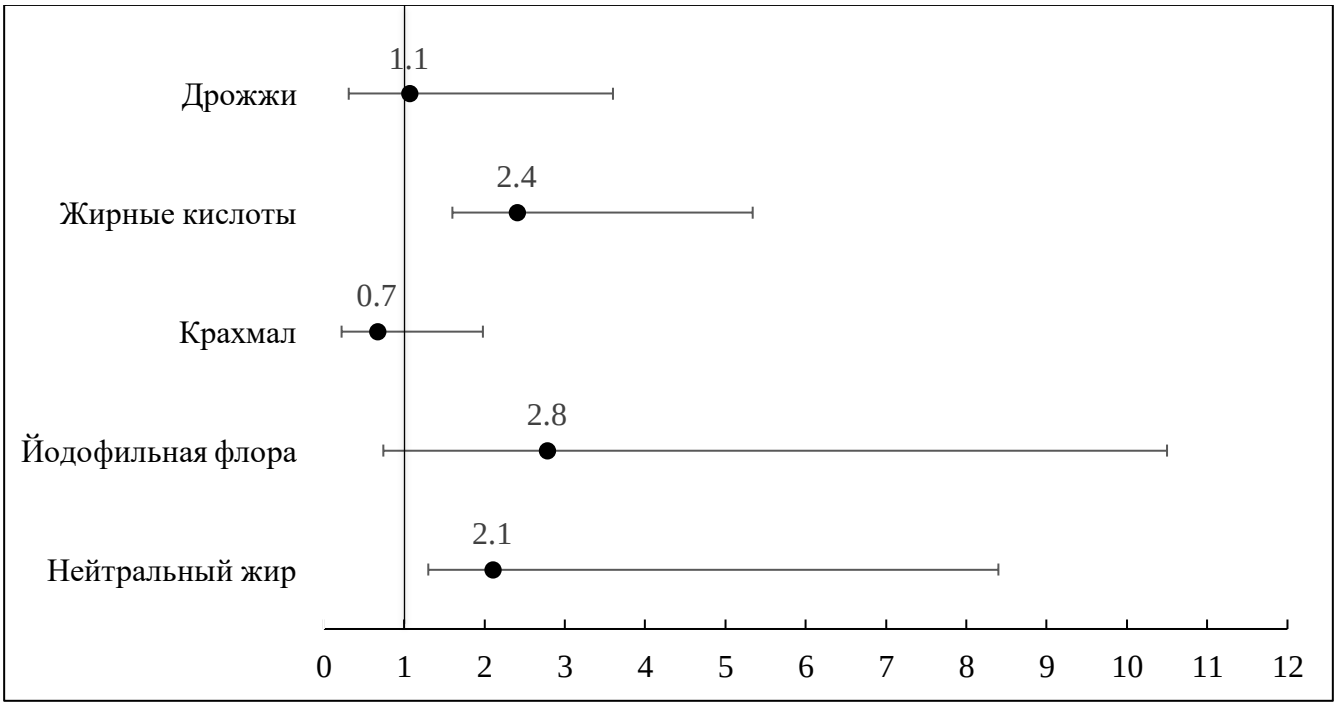


Рисунок 25 – Влияние гиперкоагуляции на результаты копрограммы (отношение шансов с доверительным интервалом)

Инструментальные методы исследования внутренних органов продемонстрировали, что гиперкоагуляция не связана с изменениями при компьютерной томографии грудной клетки. В то же время по данным УЗИ щитовидной железы зафиксирована достоверная связь гиперкоагуляции с кистозными образованиями (ОШ = 8,9 [95% ДИ 1,11–72; p<0,05]) и узлами (ОШ = 8,89 [95% ДИ 1,12–70,1; p<0,05]).

Подводя итоги главы 5, следует подчеркнуть, что тест тромбодинамики выявил гиперкоагуляцию у 80% реконвалесцентов COVID-19, причём выраженная гиперкоагуляция зарегистрирована у 35%, умеренная – у 45%. По сравнению с контролем у пациентов основной группы зафиксировано достоверное повышение показателей тромбодинамики, отражающих как кинетику образования сгустка (V, Vst), так и его структурные характеристики (CS, Tsp) — p<0,01 для всех параметров. Корреляционный анализ продемонстрировал

умеренные взаимосвязи между параметрами ТД и стандартной коагулограммой: наиболее тесная связь отмечена для пары фибриноген — плотность сгустка (r=0,5), тогда как для АЧТВ и D-димера выявлены корреляции с V (r=-0,37 и r=0,37 соответственно). Это подтверждает согласованность изменений в обеих тестовых системах.

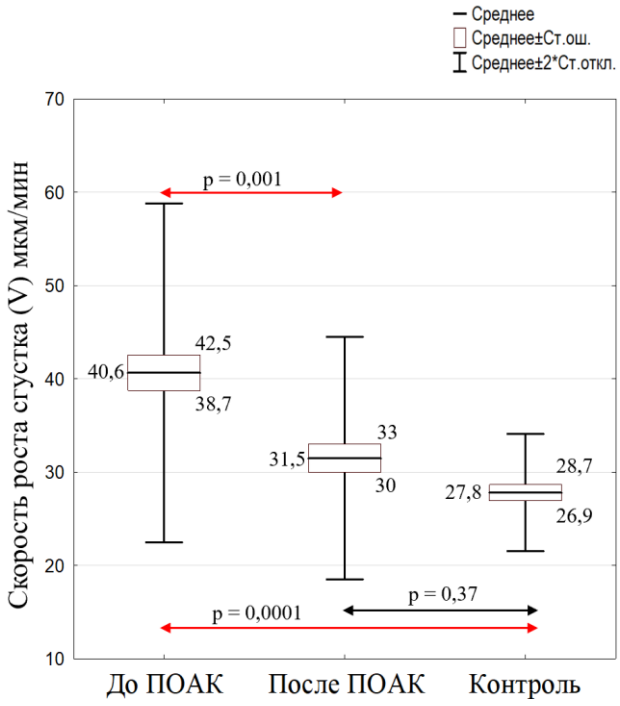
У пациентов с гиперкоагуляцией выявлен комплекс клинико-лабораторных нарушений. Так, риск выпадения волос повышен в 2,4 раза, а жалоб на снижение памяти — в 2 раза. Лабораторно отмечены снижение альбумина, среднего объема эритроцитов (MCV) и CD16+ лимфоцитов, а также повышение липазы крови и уровня ЛПВП. Гиперкоагуляция ассоциирована с дисфункцией поджелудочной железы (гиперлипаземия, стеаторея) и щитовидной железы (повышение свободного Т3, снижение свободного Т4, повышенный риск узлов и кист на УЗИ). Кроме того, ожирение является значимым фактором риска гиперкоагуляции (ОР=2,57–3,5; $p<0,05$). Главные маркеры воспаления (СРБ, ферритин) статистически значимо не различались между группами с разными типами гемостаза и не были повышенными. Полученные данные свидетельствуют о том, что интегральный тест тромбодинамики обладает высокой чувствительностью в диагностике постковидной гиперкоагуляции и позволяет выявить её связь с полиорганными нарушениями, что обосновывает его клиническое применение у реконвалесцентов COVID-19.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНЕМ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

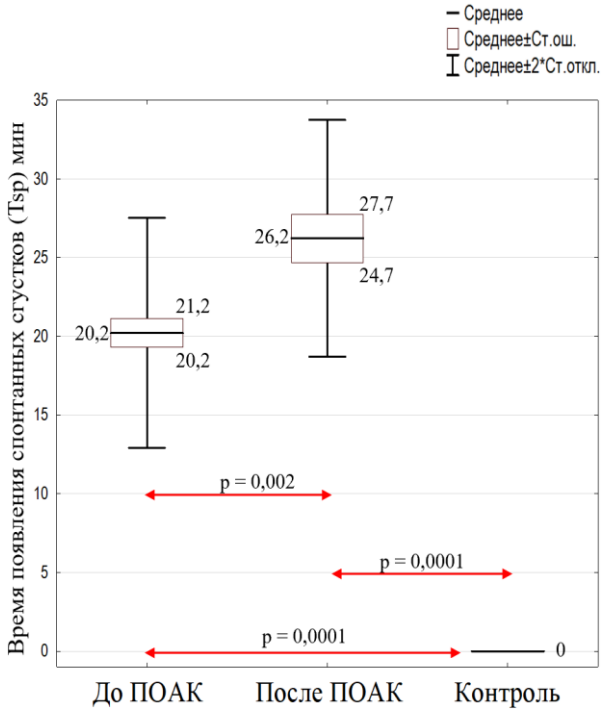
6.1. Влияние терапии ПОАК на тромбодинамику и клинико-лабораторные показатели у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией

На фоне 12-недельной терапии ривароксабаном (10 мг/сут) размер сгустка через 30 минут (CS), его плотность (D) и задержка роста (Tlag) значимо не изменились (рисунки 26 г, е, д соответственно). В то же время зафиксирована статистически значимая динамика других параметров теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V) снизилась с 40,6±1,9 до 31,5±1,5 мкм/мин (рисунок 26 а), начальная скорость (Vi) — с 51,5±1 до 47,6±2,3 мкм/мин (рисунок 26 в), а время появления спонтанных сгустков (Tsp) увеличилось с 20,2±1 до 26,2±1,5 мин (рисунок 26 б).

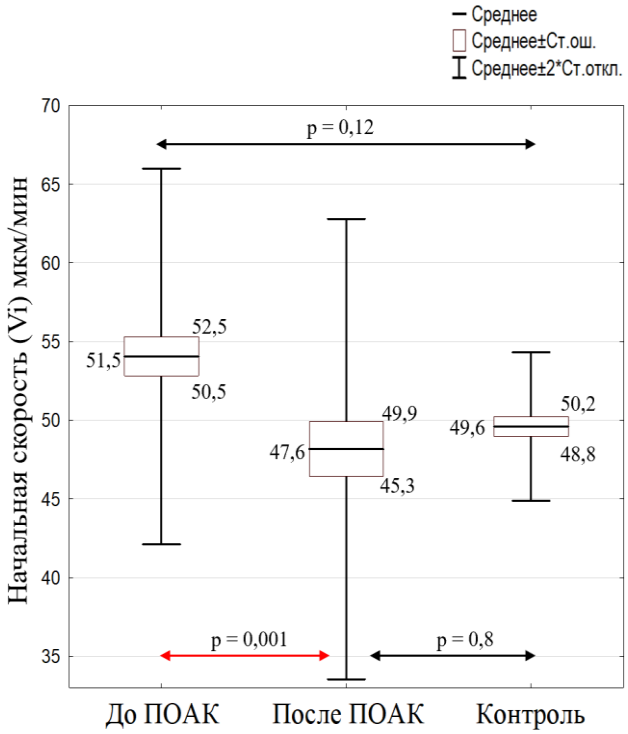
а) Скорости роста сгустка



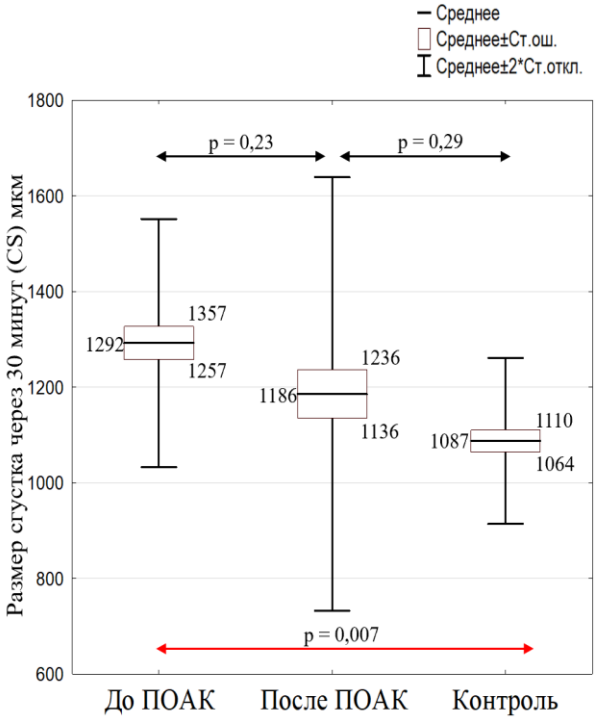
б) Времени появления спонтанных сгустков



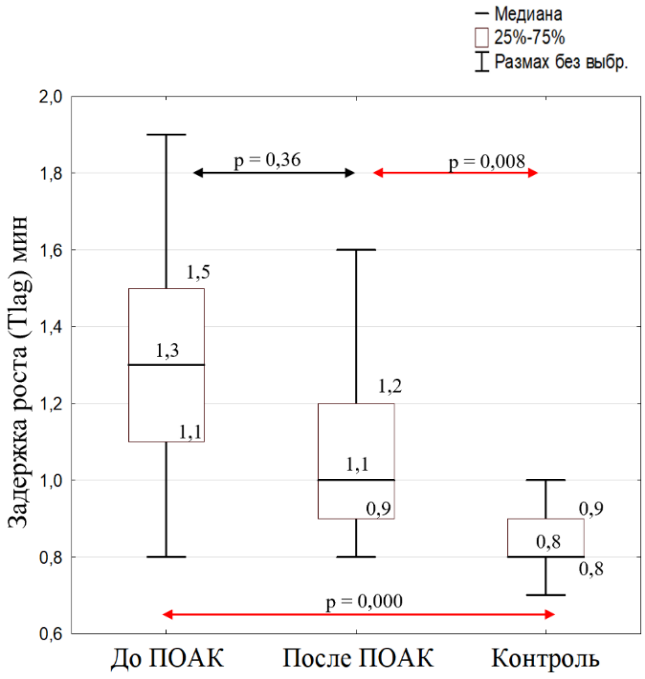
в) Начальной скорости



г) Размера роста сгустка через 30 минут



д) Задержки роста сгустка



е) Плотности сгустка

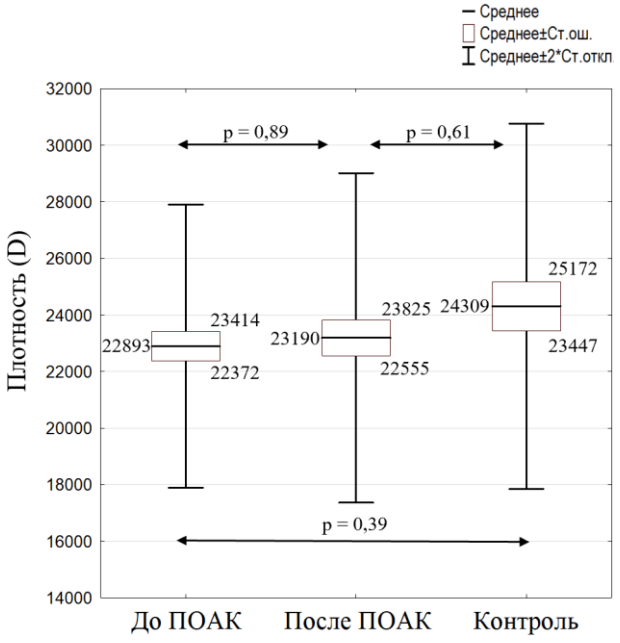


Рисунок 26 – Сравнительный анализ параметров ТД у пациентов групп А и контрольной:

а) Скорости роста сгустка
б)Времени появления спонтанных сгустков
в) Начальной скорости
г) Размера роста сгустка через 30 минут
д) Задержки роста сгустка
е) Плотности сгустка

После проведённой терапии доля пациентов с выраженной гиперкоагуляцией сократилась с 100% до 35%, а у 41% обследованных зафиксирована нормокоагуляция (рисунок 27).

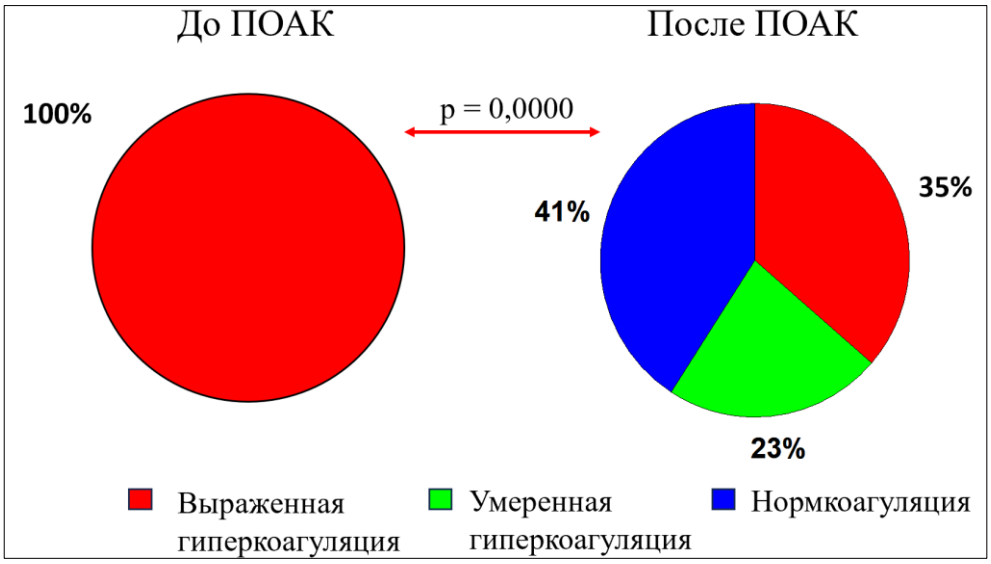


Рисунок 27 – Сравнительный анализ результатов ТД у пациентов группы А

В связи с наличием у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией клинических отклонений (аллопеция, панкреатодисфункция, «мозговой туман») проведена повторная оценка представленных симптомов после применения ПОАК.

Для наглядности информации о влиянии ПОАК на клинические проявления постковидного синдрома у лиц с гиперкоагуляцией провели анализ таблиц сопряженности, используя критерий χ-квадрат, данные предоставлены в таблицах 17,18.

Снижение когнитивных функций, трудности запоминания и воспроизведения информации, а также нарушение памяти на текущие события были определены как проявления «мозгового тумана». Применение ПОАК сопровождалось достоверным уменьшением всех перечисленных симптомов ($p<0,05$), при этом связь была сильной: $\chi^2 = 5,1$ для когнитивных нарушений, $\chi^2 = 11,1$ для нарушений воспроизведения и $\chi^2 = 12,1$ для мнестических расстройств.

Таблица 17 – Связь «мозгового тумана» с применением ПОАК

Признаки «мозгового тумана»	Нарушение памяти на недавние события		Нарушение сохранения и воспроизведения информации		Снижение когнитивных функций	
	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
До ПОАК	21	7	14	4	8	2
После ПОАК	4	24	3	15	3	7
$\chi 2$ Пирсона	12,1		11,1		5,1	
p	**p<0,05**		**p<0,05**		**p<0,05**	

Проявления аллопеции были следующими: спонтанное и активное выпадение волос (мытье, расчесывание). После применения ПОАК жалобы на выпадение волос как спонтанное, так и активное беспокоили меньше ($p<0,05$), связь считалась сильной $\chi 2 = 10,1$ для первой жалобы и $\chi 2 = 9$ для второй.

Таблица 18 – Связь аллопеции с применением ПОАК

Признаки аллопеции	Спонтанное выпадение волос		Активное выпадение волос (мытье, расчесывание)	
	Да	Нет	Да	Нет
До ПОАК	12	3	13	4
После ПОАК	4	13	5	14
$\chi 2$Пирсона	10,1		9	
p	**p<0,05**		**p<0,05**	

Панкреатодисфункция проявлялась повышением уровня липазы крови у лиц с гиперкоагуляцией и наличием в копрограмме жирных кислот и нейтрального жира. Эффективность ПОАК в отношении уровня панкреатических ферментов проанализирована с помощью коэффициента прямой линейной корреляции Спирмена, данные представлены на рисунке №28.

Установлена тесная положительная корреляция между показателем скорости роста сгустка теста ТД и амилазы до приема ПОАК (r=0,99) и после ПОАК (r=0,79), а также статистически значимая разница между уровнем амилазы до применения ПОАК и после ПОАК (p<0,05) (рис 28 а). Обнаружена значительная положительная корреляция между показателем скорости роста сгустка теста ТД и липазой до приема ПОАК (r=0,53) и слабая положительная после ПОАК (r=0,24), также достоверная разница между уровнем липазы до применения ПОАК и после ПОАК (p<0,05) (рис 28 б).

а) б)

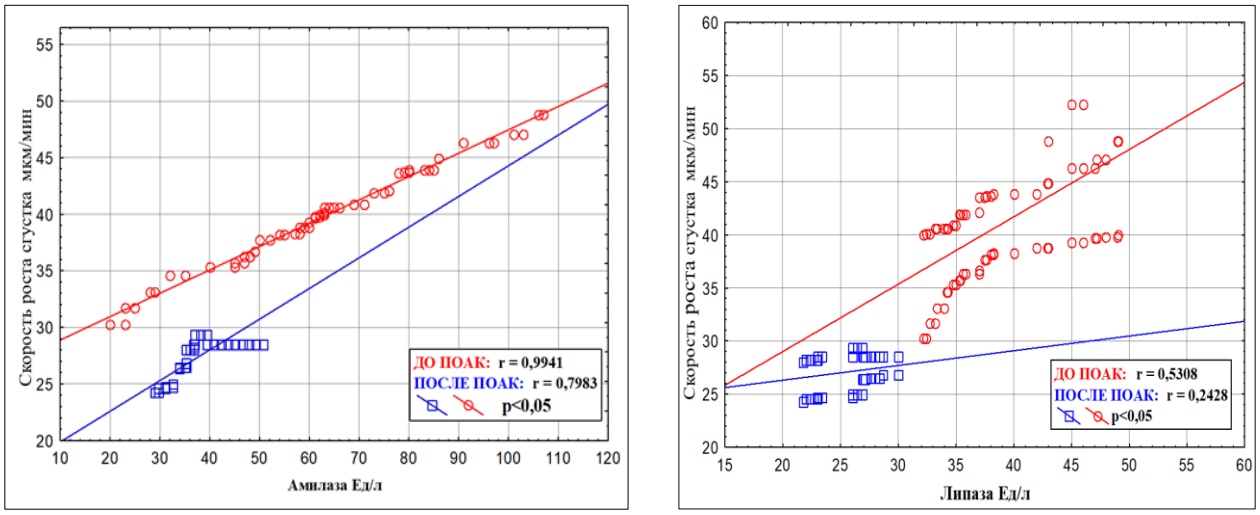


Рисунок 28 – Простая линейная корреляционная связь между:

а) Амилазой и ПОАК б) Липазой и ПОАК

Панкреатическая дисфункция проявляется также характерными изменениями в копрограмме – стеатореей (непереваренный жир), креатореей (непереваренные мышечные волокна) и амилореей (непереваренный крахмал). Анализ показателей копрограммы до и после терапии выявил, что после приема ПОАК уменьшилась частота выявления нейтрального жира (с 30 до 5, p<0,05), мышечных волокон с исчерченностью (с 16 до 7, p<0,05) и внеклеточного крахмала (с 22 до 10, p<0,05), что отражено на рисунке 29.

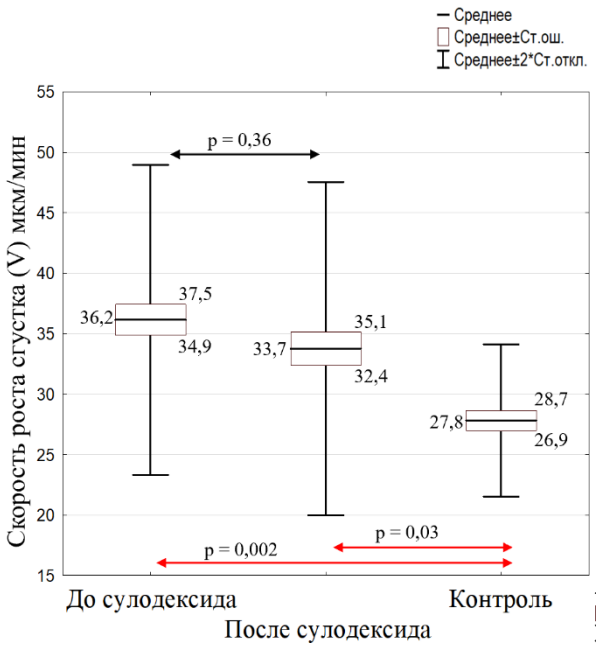


Рисунок 29 – Результаты копрограммы до и после терапии

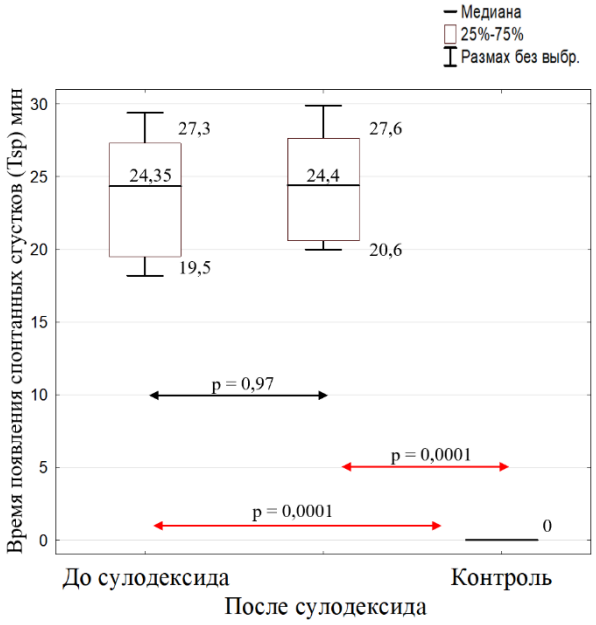
6.2. Влияние терапии сулодексидом на тромбодинамику и лабораторные показатели у пациентов с умеренной гиперкоагуляцией

На фоне приёма сулодексида у 45 пациентов группы В статистически значимых изменений большинства параметров тромбодинамики не зафиксировано: V снизилась незначимо (с 36,2±1,3 до 33,7±1,4 мкм/мин, p=0,36, рисунок 30 а), Tsp, Tlag, Vst и D остались без достоверной динамики (рисунки 30 б, д, е). Единственным параметром, продемонстрировавшим положительную динамику, стал CS: его значение уменьшилось с 1239 [1159–1364] до 1183 мкм [1111–1238] и после лечения достоверно не отличалось от контрольных значений (рисунок 30 г).

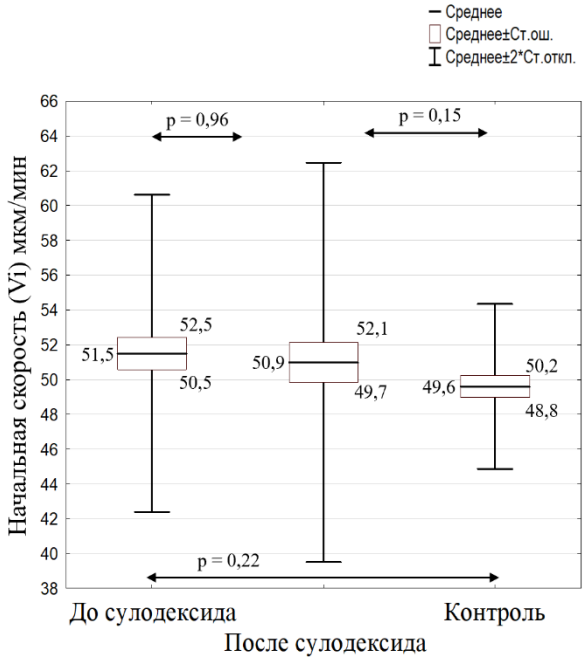
а) Скорости роста сгустка



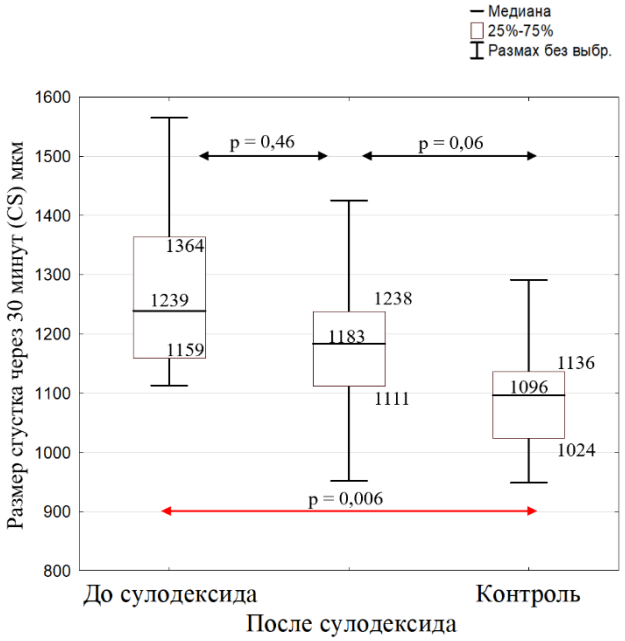
б)Времени появления спонтанных сгустков



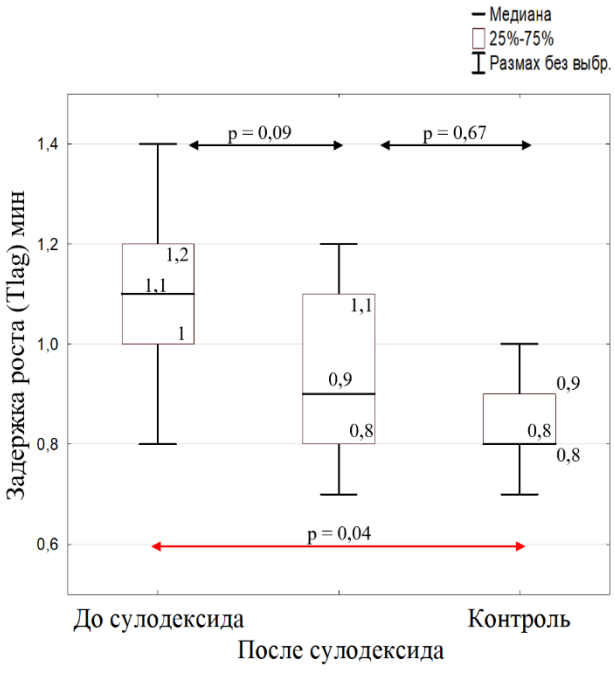
в) Начальной скорости



г) Размера роста сгустка через 30 минут



д) Задержки роста сгустка



е)Плотности сгустка

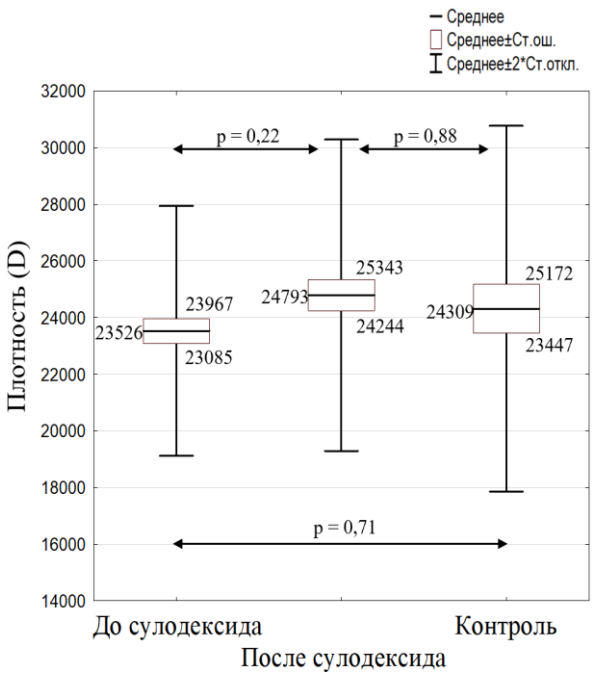


Рисунок 30 — Сравнительный анализ параметров ТД у пациентов групп В и контрольной: а) Скорости роста сгустка; б) Времени появления спонтанных сгустков; в) Начальной скорости; г) Размера роста сгустка через 30 минут; д) Задержки роста сгустка; е) Плотности сгустка

Несмотря на хорошую переносимость и отсутствие нежелательных явлений на фоне приёма сулодексида (рисунок 31), его эффективность оказалась низкой: нормокоагуляция достигнута лишь в 16% наблюдений.

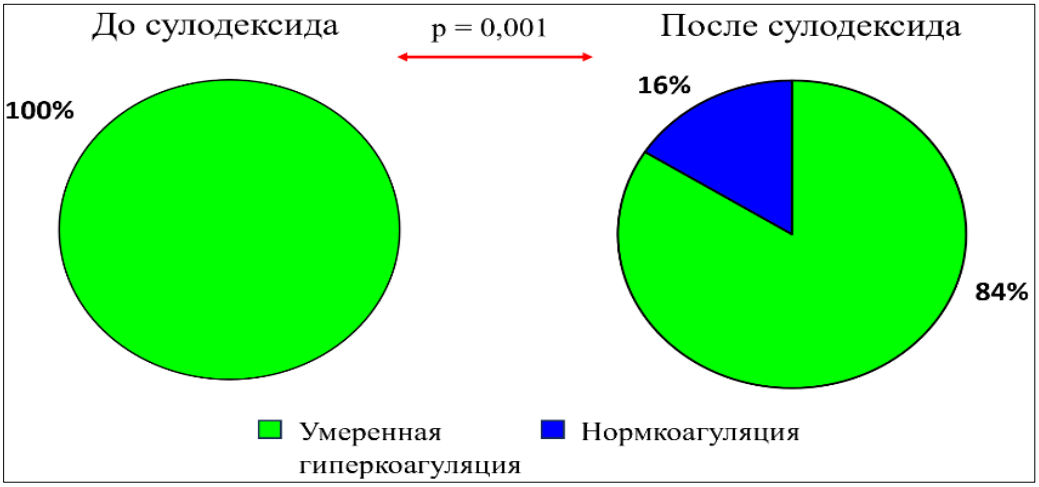


Рисунок 31 — Сравнительный анализ результатов ТД у пациентов группы В

Для сулодексида также была проведена оценка взаимосвязи между динамикой гемостаза и показателями панкреатической дисфункции. Выявлена значительная отрицательная корреляция между показателем скорости роста сгустка теста ТД и амилазой до приема сулодексида (r=-0,52) и слабая

отрицательная после сулодексида (r=-0,17), отсутствовала значимая разница между уровнем амилазы до применения сулодексида и после (p>0,05) (рис 32 а).

Определена тесная положительная корреляция между показателем скорости роста сгустка теста ТД и амилазы до приема сулодексида (r=0,92) и слабая положительная после сулодексида (r=0,19), не выявлена достоверная разница между уровнем липазы до применения сулодексида и после (p>0,05) (рис 32 б).

а) б)

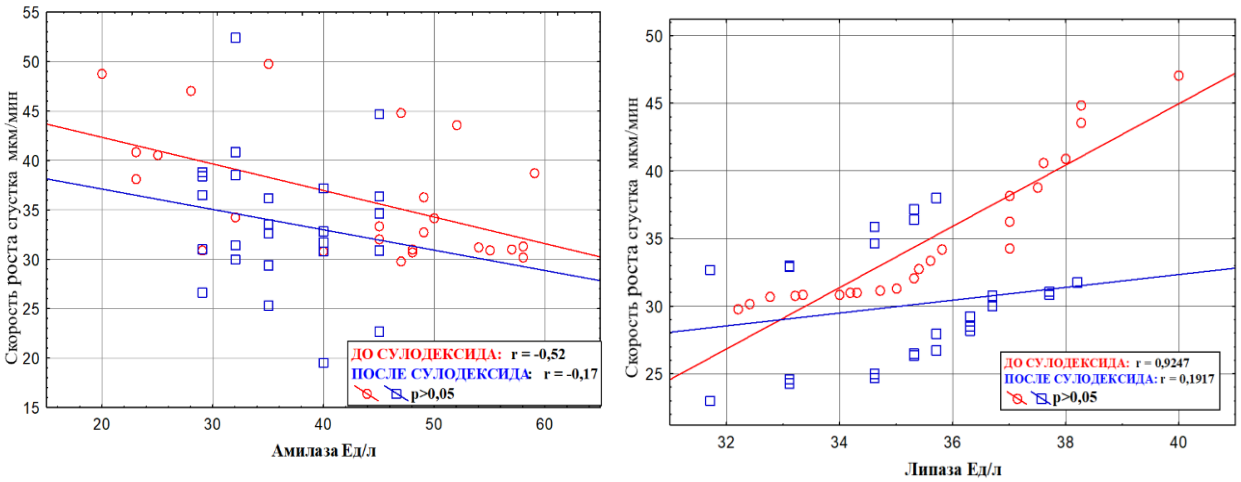


Рисунок 32 – Простая линейная корреляционная связь между: а) Амилазой и сулодексидом; б) Липазой и сулодексидом

Как показано на рисунке 33, приём сулодексида сопровождался уменьшением частоты выявления в копрограмме следующих маркёров: нейтральный жир — с 21 до 18, мышечные волокна с исчерченностью — с 14 до 12, внеклеточный крахмал — с 13 до 11. Статистическая значимость этих изменений не подтверждена (p>0,05).

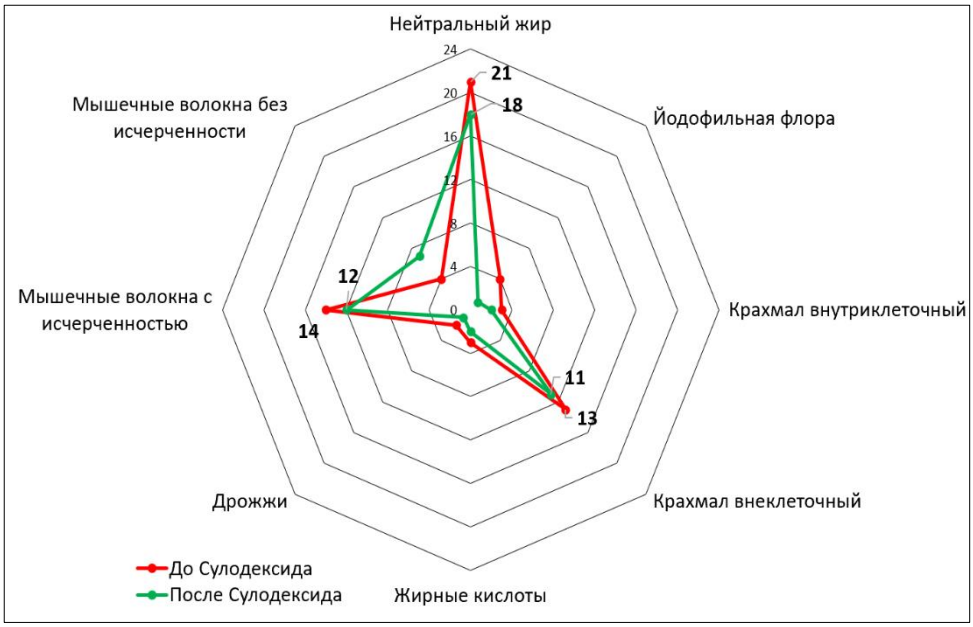
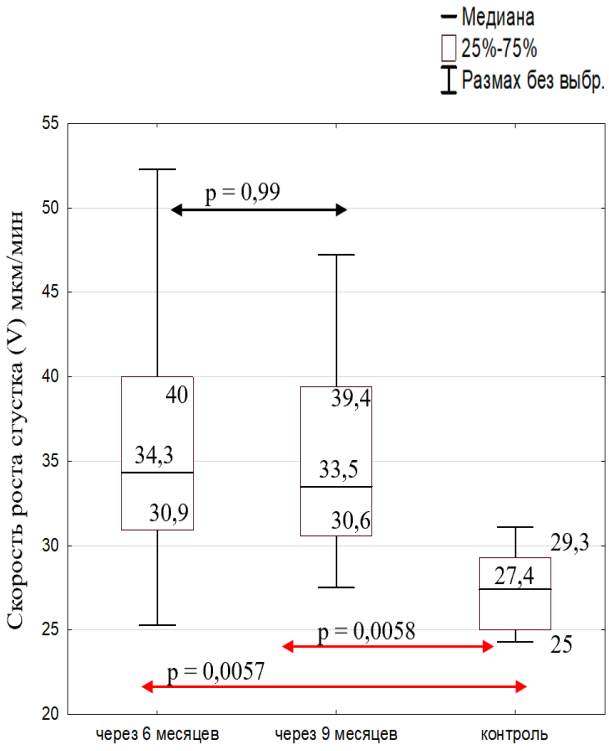


Рисунок 33 – Результаты копрограммы до и после терапии

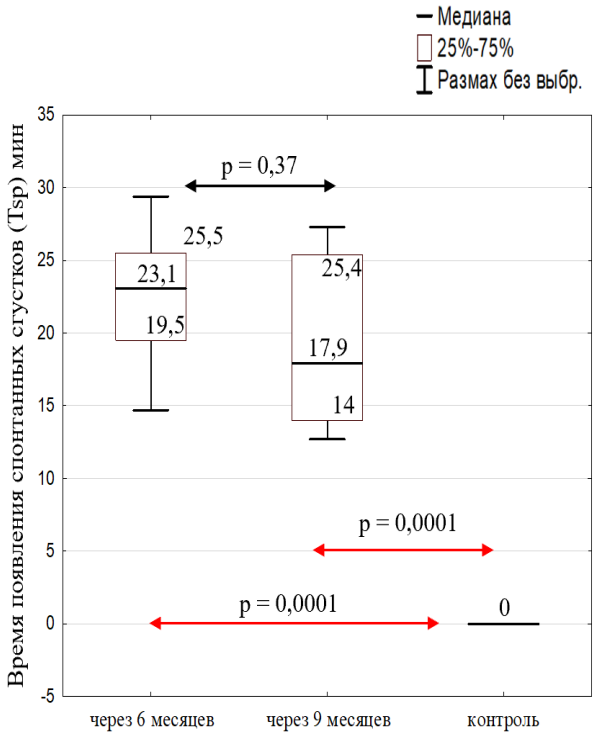
6.3. Показатели теста тромбодинамики у пациентов без медикаментозной коррекции

В группе С (n=20, без терапии) через 9 месяцев наблюдения гиперкоагуляционное состояние сохранялось у 26% пациентов, что достоверно превышало частоту аналогичных нарушений в контроле. Скорость роста сгустка (V) оставалась повышенной — 33,5 [30,6–39,4] мкм/мин против 27,4 [25–29,3] мкм/мин в контроле (рисунок 34а), не отличаясь от показателей на 6-м месяце (34,3 [30,9–40] мкм/мин). Параметры Tsp и CS также значимо превышали контрольные значения ($p<0,05$, рисунки 34 б, г), что подтверждает персистенцию спонтанного тромбообразования в отдалённом периоде при отсутствии терапии. Исключение составил Tlag, который со временем нормализовался и не отличался от контроля (рисунок 34 д).

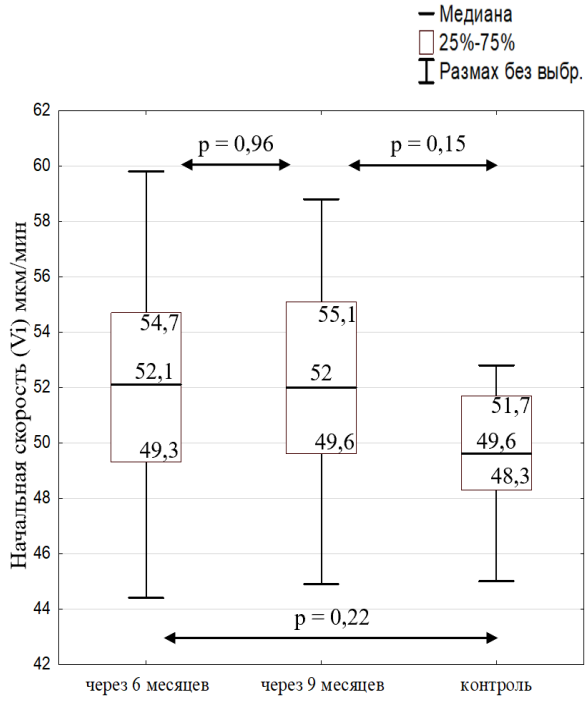
а) Скорости роста сгустка



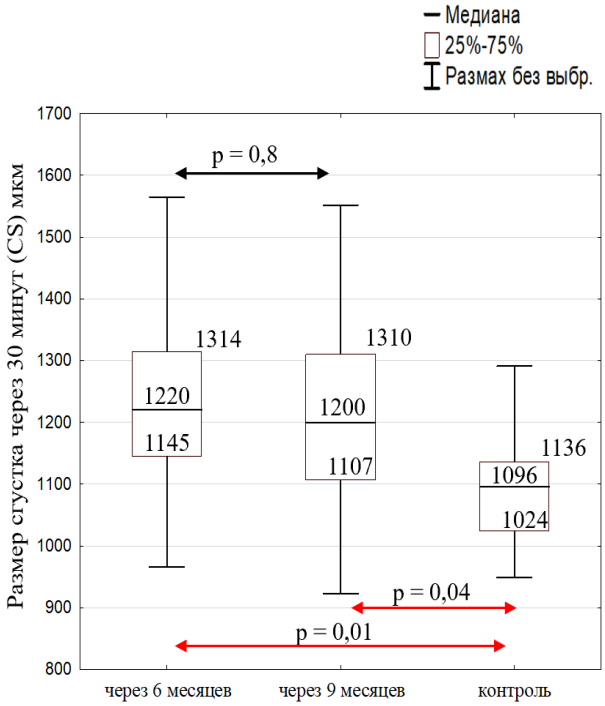
б) Времени появления спонтанных сгустков



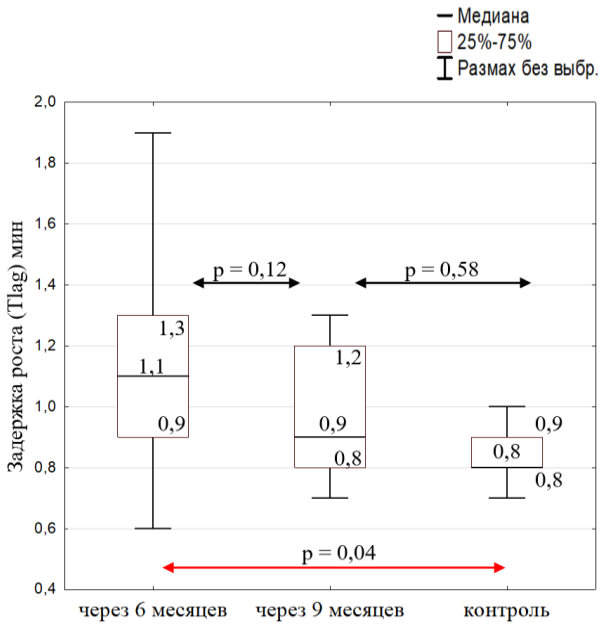
в) Начальной скорости



г) Размера роста сгустка через 30 минут



д) Задержки роста сгустка



е) Плотности сгустка

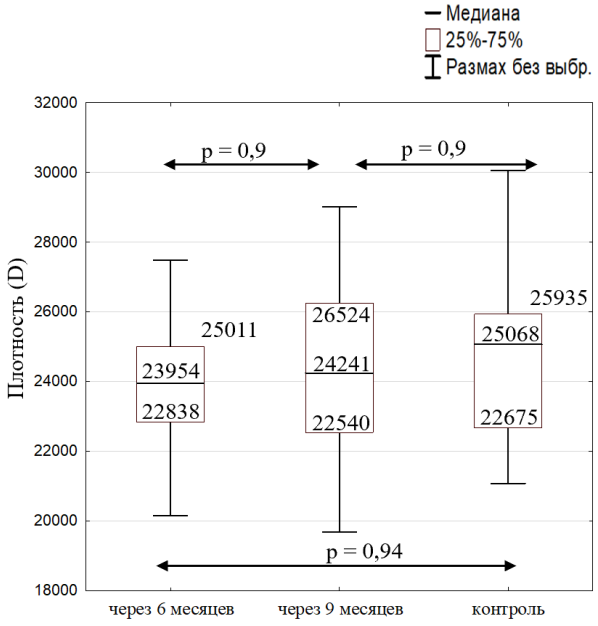


Рисунок 34 – Сравнительный анализ параметров ТД у пациентов групп С и контрольной: а) Скорости роста сгустка; б)Времени появления спонтанных сгустков; в) Начальной скорости; г) Размера роста сгустка через 30 минут; д) Задержки роста сгустка; е) Плотности сгустка

Анализ результатов главы 6 показал, что у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией 12-недельный приём ривароксабана в дозе 10 мг/сут привёл к достоверному улучшению показателей тромбодинамики ($p<0,05$). Доля пациентов с выраженной гиперкоагуляцией уменьшилась почти в 3 раза (с 100% до 35%), нормокоагуляция достигнута у 41% больных. Геморрагических осложнений не зарегистрировано. На фоне терапии отмечен регресс когнитивных нарушений («мозговой туман») и проявлений алопеции. Ривароксабан положительно повлиял на панкреатодисфункцию: зафиксированы достоверное снижение уровня амилазы и липазы ($p<0,05$), а также уменьшение частоты выявления нейтрального жира, мышечных волокон с исчерченностью и внеклеточного крахмала в копрограмме ($p<0,05$). Таким образом, терапия ривароксабаном эффективно восстанавливает гемостаз и сопровождается регрессом когнитивных нарушений, алопеции и панкреатодисфункции.

У пациентов с умеренной гиперкоагуляцией терапия сулодексидом в течение 12 недель не привела к статистически значимому улучшению показателей

тромбодинамики ($p>0,05$). Несмотря на хорошую переносимость и отсутствие нежелательных явлений, эффективность сулодексида в коррекции гиперкоагуляции и панкреатодисфункции была низкой: нормокоагуляция достигнута только в 16% случаев, а динамика уровней амилазы, липазы и копрологических показателей не достигла статистической значимости ($p>0,05$).

У обследованных без антикоагулянтной поддержки к 9-му месяцу после выписки сохранялись изменения тромбодинамики: скорость роста сгустка, время появления спонтанных сгустков и размер сгустка достоверно отличались от контрольных значений ($p<0,05$), а доля пациентов с гиперкоагуляцией (26%) была статистически значимо выше, чем в контроле. Спонтанной нормализации гемостаза к 9-му месяцу наблюдения не наступает, что обосновывает необходимость медикаментозной коррекции.

ГЛАВА 7.
АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

Обоснование необходимости алгоритма

Результаты, представленные в предыдущих главах, подтвердили, что в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 у значительной доли пациентов сохраняется гиперкоагуляционное состояние, которое не выявляется традиционными клоттинговыми методами и определением D-димера. Тест тромбодинамики позволил диагностировать гиперкоагуляцию у 80% обследованных, причём у 35% она была выраженной, а у 45% — умеренной. При этом клинически значимые тромботические события в отдалённом периоде встречались редко (1% случаев), однако, как показал клинический пример, они могут протекать скрыто и не сопровождаться изменениями стандартной коагулограммы.

В то же время, анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии единого подхода к ведению пациентов с нарушениями гемостаза в постковидном периоде. Различные профессиональные сообщества предлагают неоднородные рекомендации: от полного отказа от продлённой тромбопрофилактики (NIH, США) до её назначения всем пациентам на длительный срок (МГНОТ, Россия). При этом ни в одном из подходов не учитывается индивидуальный статус системы гемостаза, оценённый с помощью интегральных методов.

Кроме того, в нашем исследовании выявлены клинические и лабораторные корреляты гиперкоагуляции: у пациентов с гиперкоагуляцией риск алопеции повышен в 2,4 раза, а риск снижения памяти — в 2 раза ($p < 0,05$). Гиперкоагуляция также ассоциирована с дисфункцией поджелудочной и щитовидной желёз. Клинические проявления, ассоциированные с нарушениями гемостаза в постковидном периоде, могут быть редуцированы на фоне рациональной терапии, что подтверждает необходимость комплексной оценки состояния пациентов, включающей как лабораторные, так и клинические критерии.

Таким образом, для оптимизации ведения пациентов с постковидной гиперкоагуляцией необходим персонализированный алгоритм, обеспечивающий:

- раннее выявление пациентов группы риска;
- дифференцировать степень её выраженности;
- назначить адекватную терапию с учётом индивидуальных особенностей;
- контролировать эффективность лечения.

Предлагаемый алгоритм разработан на основании результатов собственного исследования и предназначен для использования у пациентов молодого и среднего возраста (18–60 лет), перенесших COVID-19 в среднетяжёлой или тяжёлой форме.

Этапы алгоритма

Алгоритм состоит из нескольких последовательных этапов, которые представлены на рисунке 35.

Этап 1. Скрининговое обследование через 6 месяцев после выписки

Всем пациентам, перенесшим COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара рекомендуется проведение лабораторного контроля, включающего:

- развёрнутую биохимическую коагулограмму (АЧТВ, ПТВ, МНО, ТВ, фибриноген);
- определение уровня D-димера;
- тест тромбодинамики.

Выбор именно этого срока (6 месяцев) обусловлен тем, что, по данным нашего исследования, к этому времени у большинства пациентов сохраняются гиперкоагуляционные изменения, тогда как традиционные показатели воспаления уже нормализуются. Ранее проведённые исследования ограничивались наблюдением до 3–4 месяцев, что не позволяло оценить состояние гемостаза в отдалённом периоде.

Этап 2. Интерпретация результатов лабораторных тестов

На основании результатов коагулограммы, D-димера и теста тромбодинамики выделяются следующие сценарии:

А. Отсутствие патологических изменений в коагулограмме и D-димере

При нормальных показателях коагулограммы и D-димера, но при наличии изменений в тесте тромбодинамики (гиперкоагуляция), дальнейшая тактика определяется по результатам тромбодинамики.

Б. Укорочение ПТВ и/или ТВ

Эти изменения могут указывать на сохраняющуюся тенденцию к гиперкоагуляции и требуют уточнения с помощью теста тромбодинамики.

В. Высокий уровень D-димера (> 2 норм) в сочетании с симптомами, подозрительными на тромбоэмболию.

В этом случае показана инструментальная верификация тромбоза: дуплексное сканирование вен нижних конечностей и/или КТ-ангиография лёгочных артерий, а также проведение теста тромбодинамики.

Этап 3. Интерпретация результатов теста тромбодинамики

Тест тромбодинамики является ключевым методом в предлагаемом алгоритме, так как он обладает высокой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям и позволяет визуализировать спонтанное тромбообразование.

Выделяются три типа изменений гемостаза на основании двух основных параметров теста: скорости роста сгустка (V) и наличия спонтанных сгустков. Для интерпретации тромбодинамических показателей использованы следующие пороговые значения: физиологическая коагуляция соответствует V = 20–29 мкм/мин без спонтанных сгустков. Превышение V > 30 мкм/мин при отсутствии спонтанных сгустков расценивается как умеренная гиперкоагуляция. При сочетании V > 30 мкм/мин со спонтанными сгустками или при V > 40 мкм/мин (даже без них) констатируется выраженная гиперкоагуляция. Данные критерии основаны на рекомендациях производителя и результатах собственного исследования.

Этап 4. Тактика при отсутствии выраженной гиперкоагуляции

При выявлении нормокоагуляции или умеренной гиперкоагуляции медикаментозная терапия не рекомендуется. Пациенту показано:

- динамическое наблюдение;

- контроль теста тромбодинамики через 3 месяца (9 месяцев после выписки).

В нашем исследовании у 20% пациентов через 6 месяцев была зафиксирована нормокоагуляция. При контрольном обследовании через 9 месяцев у 74% из них состояние гемостаза оставалось стабильным, что подтверждает целесообразность наблюдения без медикаментозной коррекции.

У пациентов с умеренной гиперкоагуляцией (45% от всей когорты), не получавших терапию, гиперкоагуляция сохранялась через 9 месяцев у 26% пациентов, в остальных случаях наблюдалась спонтанная нормализация. Эти данные свидетельствуют о том, что умеренная гиперкоагуляция в большинстве случаев не требует активного вмешательства, а лишь динамического контроля, поскольку риск тромботических событий в этой группе остаётся низким.

Этап 5. Тактика при выраженной гиперкоагуляции

Рекомендуемая терапевтическая стратегия при выраженной гиперкоагуляции включает ривароксабан 10 мг/сут на протяжении 12 недель с завершающим контролем тромбодинамики. Эффективность схемы обоснована данными настоящего исследования: нормализация параметров тромбодинамики зафиксирована у 64% пациентов ($p<0,05$), а терапия сопровождалась регрессом алопеции, когнитивных расстройств («мозговой туман») и панкреатодисфункции. Клинически значимых кровотечений в когорте не зарегистрировано.

Этап 6. Дополнительное обследование при выраженной гиперкоагуляции

У пациентов с выраженной гиперкоагуляцией целесообразно проведение расширенного лабораторного и инструментального обследования для выявления ассоциированных нарушений:

- липаза крови — для оценки панкреатодисфункции;
- липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) — для оценки метаболического статуса;
- копрограмма — для выявления стеатореи;
- свободный Т3 и свободный Т4 — для оценки функции щитовидной железы;

- УЗИ щитовидной железы — для выявления структурных изменений (узлы, кисты).

Необходимость этого этапа обусловлена выявленными в нашем исследовании ассоциациями гиперкоагуляции с дисфункцией поджелудочной железы (повышение липазы, стеаторея) и щитовидной железы (повышение свободного Т3, снижение свободного Т4, риск узлов и кист на УЗИ).

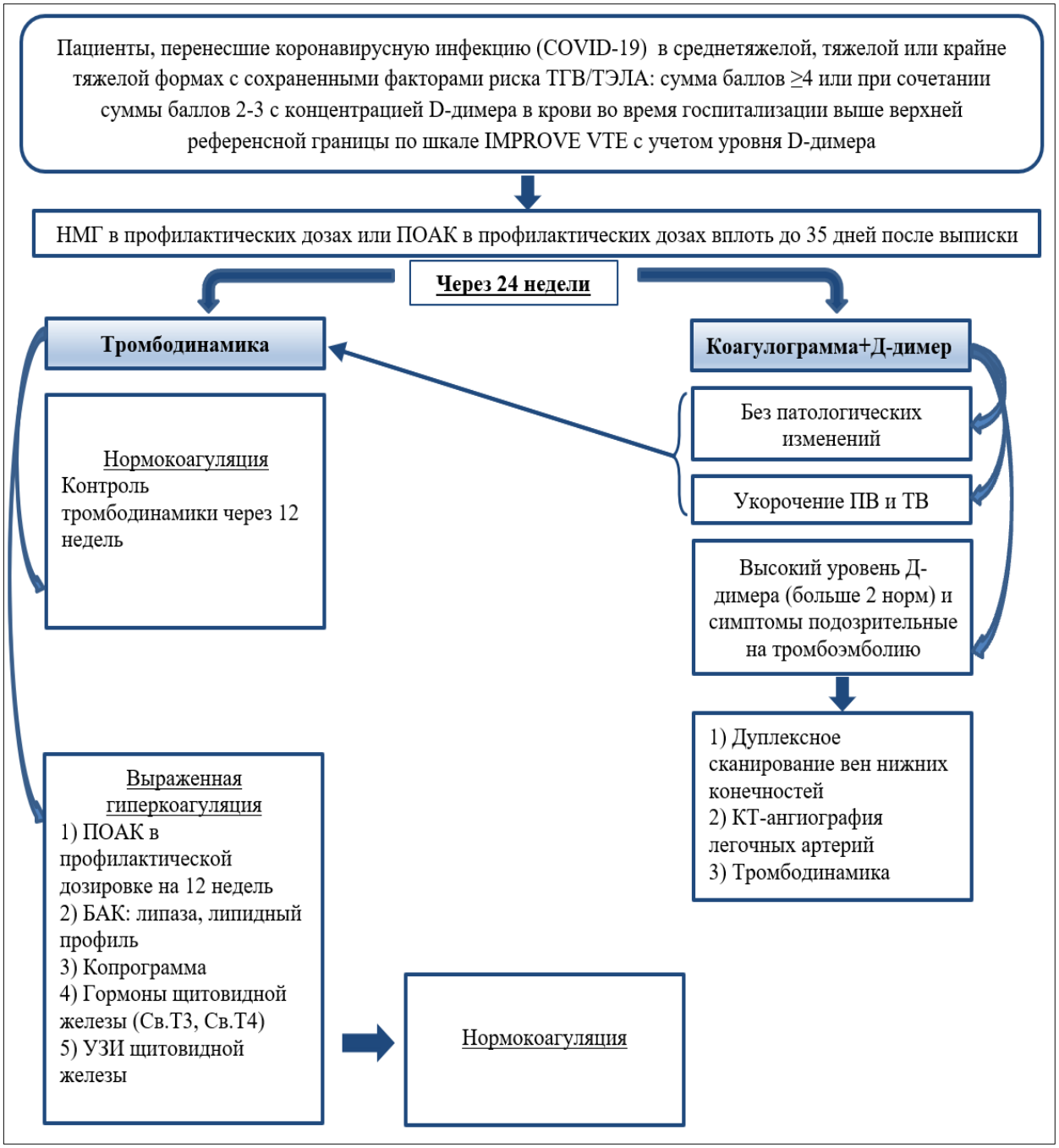


Рисунок 35 – Алгоритм тактики ведения пациентов в позднем периоде реконвалесценции COVID-19

Клинические примеры применения алгоритма

Пример 1 (выраженная гиперкоагуляция)

Пациентка К., 52 года, ожирение I степени (ИМТ 32 кг/м²), перенесла COVID-19 в тяжёлой форме (КТ-3). Через 6 месяцев после выписки предъявляла жалобы на выпадение волос и снижение памяти. При обследовании: тест тромбодинамики — выраженная гиперкоагуляция (V = 38 мкм/мин, спонтанные сгустки через 24 минуты), коагулограмма и D-димер в норме. Назначен ривароксабан 10 мг/сут на 12 недель. После курса терапии — нормализация параметров тромбодинамики (V = 26 мкм/мин), регресс алопеции и улучшение когнитивных функций.

Пример 2 (умеренная гиперкоагуляция)

Пациент М., 45 лет, без сопутствующей патологии, перенёс COVID-19 в среднетяжёлой форме. Через 6 месяцев жалоб не предъявлял. При обследовании: тест тромбодинамики — умеренная гиперкоагуляция (V = 32 мкм/мин, спонтанных сгустков нет), коагулограмма и D-димер в норме. Рекомендовано динамическое наблюдение с контролем теста тромбодинамики через 3 месяца. При повторном обследовании — нормокоагуляция (V = 25 мкм/мин), терапия не потребовалась.

Ограничения и перспективы

Предлагаемый алгоритм имеет ряд ограничений:

- разработан для пациентов молодого и среднего возраста (18–60 лет);
- не изучался у пациентов с тяжёлой почечной или печёночной недостаточностью;
- не учитывает возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами;
- требует дальнейшей валидации на более крупных выборках.

Перспективы дальнейшего развития алгоритма включают:

- валидацию на более крупных выборках пациентов;
- изучение эффективности у пациентов старше 60 лет;

- оценку применения алгоритма при различных вариантах SARS-CoV-2;
- интеграцию с другими методами оценки гемостаза (ТГТ, ROTEM) для комбинированной диагностики.

Подводя итоги главы 7, следует отметить, что разработанный алгоритм дифференцированной коррекции нарушений гемостаза у пациентов в периоде поздней реконвалесценции COVID-19 основан на объективной оценке состояния системы гемостаза с помощью теста тромбодинамики. Необходимость его создания обусловлена высокой частотой гиперкоагуляции (80%) в отдалённом периоде и ограниченной информативностью традиционных клоттинговых тестов и D-димера.

Алгоритм включает последовательные этапы: скрининговое обследование через 6 месяцев после выписки, интерпретацию результатов лабораторных тестов и тромбодинамики, а также дифференцированную тактику в зависимости от степени гиперкоагуляции. Ключевым элементом является тест тромбодинамики, который позволяет не только выявить гиперкоагуляцию, но и оценить её выраженность, а также контролировать эффективность терапии.

На основании результатов исследования обоснованы следующие подходы: при выраженной гиперкоагуляции показано назначение ривароксабана в дозе 10 мг/сут на 12 недель, что в 64% случаев приводит к нормализации гемостаза и сопровождается регрессом клинических проявлений (алопеции, когнитивных нарушений, панкреатодисфункции). При умеренной гиперкоагуляции или нормокоагуляции медикаментозная терапия не рекомендуется, показано динамическое наблюдение с контролем тромбодинамики через 3 месяца.

Важным преимуществом алгоритма является его персонализированный характер: он позволяет избежать как необоснованного назначения антикоагулянтов пациентам без значимых нарушений гемостаза, так и упущения времени у пациентов с высоким риском тромботических осложнений. Алгоритм безопасен: в ходе исследования не зарегистрировано клинически значимых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном.

Таким образом, внедрение предложенного алгоритма в практику диспансерного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, является обоснованным и целесообразным. Он позволяет стандартизировать подход к ведению этой категории пациентов, повысить качество диагностики нарушений гемостаза и снизить риск тромботических осложнений в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По многочисленным оценкам, десятки миллионов человек во всем мире не восстановили свое прежнее состояние здоровья (restitutio ad integrum) после острой инфекции COVID-19 [9, 10, 11, 45, 52, 56, 65, 132, 137, 154].

Рассматривая проблему длительного COVID, большинство исследователей ссылается на определение клинического случая ВОЗ или на рекомендации NICE, в которых это состояние обозначено как «постковидный синдром» [40, 133]. Эти дефиниции можно считать предварительными, поскольку знания об этиологии, факторах риска, клинических проявлениях и реабилитации при затяжном COVID все еще развиваются. Несмотря на то, что риск долгосрочных последствий по некоторым данным выше у пациентов с тяжелым COVID-19 [46] и у лиц с сопутствующими заболеваниями [151], длительный COVID также диагностировался и у лиц с легким течением [28]. Таким образом, считается, что любой человек, инфицированный SARS-CoV-2, подвержен риску постковидного синдрома.

Клиническая картина постковидного синдрома сложна и имеет различную степень тяжести, пострадавшие лица часто нуждаются в длительном лечении и реабилитации. В мета-анализе Kuodi и соавт. (2023), опубликованном в сентябре 2023 года, к 10 самым частым симптомам в течение 12 месяцев отнесены: усталость (37,8%), недомогание после физической нагрузки (35,5%), нарушения сна (25,2%), одышка (23,4%), тревога и депрессия (21,7%), отеки (13,4%), потеря концентрации внимания и памяти (13,1%), изменение обоняния (11,2%), постоянный кашель (10,6%) и мышечная боль (10,2%) [89]. Также по результатам систематического обзора Fernandez-de-las-Peñas и соавт. (2024), выпущенном в декабре 2023 года, постковидные симптомы сохраняются в течение 2 лет. Это усталость (28%), когнитивные нарушения (27,6%), проблемы со сном (20,9%), болевой синдром различной локализации (8,4%), выпадение волос 7,5% [51].

Анализ структуры постковидной симптоматики через 6 месяцев показал, что астенический синдром (слабость — 62%, снижение работоспособности — 40%) и сенсорные нарушения (ухудшение зрения — 52%, расстройства обоняния

и вкуса — 44%) встречались наиболее часто. Респираторные (одышка — 51%) и суставные (артралгии — 43%) жалобы также занимали значимую долю. К менее распространённым проявлениям относились отёки (42%), снижение памяти (43%), тахикардия (33%), нарушения сна (32%), головные боли (31%) и выпадение волос (25%).

Многообразие клинических проявлений и вовлечение различных органов и систем в постковидном периоде не позволяют однозначно определить этиологию нарушений в каждом конкретном случае. Поиск универсального механизма развития длительного COVID оказался несостоятельным, что привело к формированию мультифакторной концепции патогенеза. В настоящее время ведущее значение придаётся хроническому воспалению, аутоиммунным реакциям, воздействию SARS-CoV-2 на микробиом, метаболическим сдвигам, эндотелиальной дисфункции и расстройствам микроциркуляции. Именно эти процессы, действуя в комплексе, запускают и поддерживают нарушения в системе гемостаза.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о периоде поздней реконвалесценции COVID-19, равно как и результаты ранее проведённых исследований [45, 56, 65, 81, 84, 89, 95, 109, 122, 132, 137, 154], создают основу для понимания патогенеза, однако многие его звенья нуждаются в дополнительной детализации и уточнении.

Работа посвящена оптимизации тактики ведения пациентов с нарушениями в системе гемостаза на основании комплексного изучения позднего реконвалесцентного периода.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение клинических проявлений реконвалесцентного периода, а также всестороннее обследование (лабораторное и инструментальное) реконвалесцентов молодого и среднего возраста, которые 6 месяцев назад перенесли COVID-19 в среднетяжёлой или тяжёлой форме. Так, в нашей работе выявлено наличие хотя бы одного стойкого симптома у всех пациентов (100%), у 30% симптомы затрагивали несколько систем органов. Среди постковидных симптомов наиболее тесная связь с женским

полом и сахарным диабетом 2 типа установлена для одышки, отёков, тахикардии, нарушений памяти и алопеции. При этом тяжесть острого течения инфекции не влияла на их частоту. Лабораторный профиль поздней реконвалесценции характеризовался изменениями СОЭ, СРБ, холестерина, амилазы, калия и аутоиммунных показателей (Ат к ТПО, АМА).

Похожие результаты обнаружены в проведенных ранее исследованиях. Так, 40% [32-48%] реконвалесцентов COVID-19 сообщали о симптомах, затрагивающих более 1 системы органов (кардиореспираторные, астеновегетативные, психоневрологические, гастроэнтерологические) [38, 58, 79, 122, 137]. Установлены изменения в лабораторных параметрах, отражающие панкреатит (повышение амилазы, липазы), сохраняющееся воспаление (повышение СРБ, СОЭ), дислипидемиию (повышение холестерина, триглицеридов), аутоиммунные перестройки (Ат к ТПО, ANA, AMA) [84, 109, 132]. Факторами риска Long COVID выступали возраст, ожирение, сахарный диабет [138, 144]. Интересно, что женский пол назван основным фактором риска постковидного синдрома, но защитным фактором при остром течении COVID-19 [23, 138, 140, 144]. В некоторых исследованиях также показано, что на частоту затяжного COVID не влияли тяжесть острого заболевания [139].

В ходе решения одной из поставленных задач нашего исследования у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде были изучены клинические проявления и лабораторные параметры нарушений системы гемостаза. Установленная в работе частота клинически выраженных тромбозов (1%) совпадала с таковой в многочисленных наблюдениях и метаанализах [47, 60, 101, 104, 161]. В ходе нашего исследования гиперкоагуляционное состояние гемостаза выявлено у 80% пациентов. Кроме того, установлена группа высокого риска гиперкоагуляции – это пациенты с избыточной массой тела и ожирением. У этих же пациентов отмечены более высокий уровень биомаркеров воспаления (фибриноген, СРБ ($p<0,05$)) по сравнению с контролем. Garcia-Larragoiti N. и др., в декабре 2023 года продемонстрировали корреляцию между активным иммунотромботическим состоянием и сохранением симптоматики после COVID-

19, и доказали, что хронические воспалительные состояния, такие как метаболический синдром, способствуют персистенции иммунотромбовоспаления [59]. В рамках нашего исследования установлена связь между гиперкоагуляцией и повышенной частотой алопеции, что предположительно связано с микроциркуляторными нарушениями в зоне волосяных фолликулов. Эта гипотеза обсуждается и в других, опубликованных зарубежными авторами, работах [37, 73].

Наиболее изученным лабораторным маркером активации системы гемостаза остается D-димер, на высокую частоту повышения которого (25,3 – 42%) указывают работы по изучению раннего постковидного периода [48, 56, 65, 134, 141]. В дальнейших исследованиях (von Meijenfeldt и соавт., 2021; Sonnweber и соавт., 2021) неоднократно показана его нормализация к 3-4 месяцу периода реконвалесценции [106, 132]. В нашей работе у подавляющего большинства пациентов уровень D-димера оставался в пределах референтного интервала, повышение его выше нормы зарегистрировано только у 6 пациентов (6%), и лишь у 1 пациента отмечено повышение >2N. Эти данные свидетельствуют об отсутствии повышенного фибринолиза и кажущемся благополучии системы гемостаза в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19.

Опубликованных к настоящему времени результатов определения клоттинговыех тестов исследования гемостаза (ПТВ, АЧТВ, МНО, ПТИ) у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 мало. Lai и соавт. (2023) показали укорочение АЧТВ через 6 месяцев по сравнению с 3 месяцами после COVID-19, при этом результат находился в пределах референсных значений [90]. В других исследованиях (Magomedov и соавт., 2021; Hulshof и соавт., 2021; von Meijenfeldt и соавт., 2021) значения ПВ, АЧТВ и МНО восстанавливались уже в раннем постковидном периоде и достоверно не отличались от группы контроля [71, 102, 06]. В нашей работе впервые проводился развернутый анализ биохимической коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, ПТИ, МНО, ТВ) через 6 месяцев реконвалесцентного периода. Установлено статистически значимое укорочение ПТВ и ТВ по сравнению с контролем ($p<0,05$), но в

пределах референсных значений. Патологических изменений и разницы с контрольной группой в показателях ПТИ, МНО и АЧТВ не отмечено. Таким образом, «классическая» биохимическая коагулограмма демонстрировала отсутствие патологии гемостаза, либо позволяла заподозрить легкие протромботические сдвиги. Поэтому применение только локальных методов диагностики гемостаза не удовлетворяло цели нашего исследования и одной из задач работы стало изучение информативности интегральных (глобальных) способов оценки гемостаза в периоде поздней реконвалесценции COVID-19.

Впервые у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 мы применили тест тромбодинамики (у лиц молодого и среднего возраста) с целью оценки состояния системы гемостаза и ответа на медикаментозную коррекцию. Глобальный тест оценки состояния гемостаза – тромбодинамика обладает рядом преимуществ по сравнению с клоттинговыми тестами. В отличие от рутинной коагулограммы, нацеленной на выявление гипокоагуляции и геморрагического риска и слабо чувствительной к гиперкоагуляции, тромбодинамика позволяет с равной эффективностью оценивать как гипо-, так и гиперкоагуляционные сдвиги. Это было продемонстрировано в работах отечественных ученых [88, 149] в острый период COVID-19, где ТД использовалась в качестве предиктора тромбоза и для коррекции антикоагулянтной терапии. Главное достоинство ТД – это понятные практикующим врачам результаты исследования, их наглядность. Метод характеризуется достаточно высокой чувствительностью, хорошей воспроизводимостью, корреляцией с результатами других гемостазиологических исследований [4, 36]. В нашей работе основные параметры ТД отражали гиперкоагуляционный характер изменений гемостаза в период поздней реконвалесценции COVID-19: V -35,4±0,74 мкм/мин, Vst - 34,4±0,6 мкм/мин, CS - 1211±19,9 мкм, Tsp - 22,5±0,6 мин по сравнению с показателями контрольной группы: V - 27,8±0,84 мкм/мин (p=0,0002), Vst- 24,3±0,8 мкм/мин (p=0,0001), CS - 1087±23,2 мкм (p=0,015), Tsp - отсутствуют (p=0,0000). Также отмечены корреляция и однонаправленный вектор изменений показателей ТД и коагулограммы. Однако показатели ТД оказались более чувствительными в

диагностике гиперкоагуляции в периоде поздней реконвалесценции COVID-19. Полученные данные позволяют отнести ТД к приоритетному методу оценки нарушений системы гемостаза у реконвалесцентов COVID-19.

У пациентов с нарушениями гемостаза в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 выявлено снижение MCV (среднего объема эритроцитов). Причем это снижение было достоверно большим (85,9 [84,1 – 87,3] фл) у группы больных с гиперкоагуляцией по сравнению с группой нормокоагуляции – 88,3 [87,7 – 90,1] фл (p=0,04). В БАК у лиц с выраженной гиперкоагуляцией был статистически значимо ниже уровень альбумина 43,1 [41,3 – 44,2] г/л по сравнению с группой нормокоагуляции 48 [46,3 – 51,5] г/л (p=0,02), выше уровень липазы в когорте с выраженной гиперкоагуляцией 35 [28 – 38] Ед/л относительной умеренной гиперкоагуляции 26 [22 – 27] Ед/л (p=0,04) и нормокоагуляции 24 [21 – 27] Ед/л (p=0,02). Кроме того, отмечалось более высокое количество свободного Т3 у пациентов с выраженной гиперкоагуляцией 6,86 [5,92 – 8,11] пмоль/л (p=0,02) и умеренной 6,0 [5,77 – 6,58] пмоль/л по сравнению с нормокоагуляцией 4,9 [4,5 – 5,7] пмоль/л (p=0,04). Тироксин был повышен у пациентов с нормокоагуляцией 18,9 [15,4 – 21,9] пмоль/л относительно выраженной гиперкоагуляции 14,4 [12,5 – 15,2] пмоль/л (p=0,02) и умеренной 13,9 [11,3 – 25] пмоль/л (p=0,005).

В иммунограмме количество CD-16 лимфоцитов у лиц с выраженной гиперкоагуляцией было ниже 0,25 [0,22 – 0,28] по сравнению с пациентами с нормокоагуляцией 0,38 [0,3 – 0,88] (p=0,03).

У пациентов с гиперкоагуляцией увеличен шанс обнаружения жирных кислот и нейтрального жира в 2,4 раза [95% ДИ 1,6 – 5,34] и 2,1 раза [95% ДИ 1,3 – 8,4] в копрограмме.

На УЗИ щитовидной железы у лиц с гиперкоагуляцией установлено более высокое ОШ обнаружения кист 8,9 [95% ДИ 1,11 – 72] и узлов 8,89 [95% ДИ 1,12 – 70,1].

Итак, у пациентов с гиперкоагуляцией в позднем реконвалесцентном периоде статистически значимо определены более высокие уровни липазы крови,

низкие – альбумина и CD-16 лимфоцитов; больший риск стеатореи и вновь выявленных очаговых образований щитовидной железы.

Kell и соавт. (2022) и Pretorius и соавт. (2022) установили патофизиологический механизм повреждения внутренних органов в постковидном периоде: в кровотоке циркулируют фибрин-амилоидные сгустки, устойчивые к фибринолизу, которые закупоривают капилляры, приводят к микротромбозу и ингибируют поступление кислорода к органам [78, 117, 118]. В нашем исследовании выявлены нарушения в работе поджелудочной железы. Так, у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде повышен уровень альфа-амилазы крови по сравнению с контрольной группой, а у лиц с гиперкоагуляцией липазы крови ($p<0,05$). Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде проявлялось в повышенном содержании в копрограмме жирных кислот (35% пациентов), нейтрального жира (27% пациентов) у лиц с гиперкоагуляцией, и оксалатов в общем анализе мочи (22% исследуемых). Таким образом, возможной причиной дисфункции поджелудочной железы в постковидном периоде может быть сохраняющаяся гиперкоагуляция.

Ряд авторов отмечает важную роль аутоиммунитета в генезе постковидных симптомов. Так, немецкие ученые обнаружили высокие титры ANA, которые коррелировали с нейрокогнитивными симптомами у 43,6% пациентов через 12 месяцев после острой инфекции COVID-19 [131], группа канадских и американских исследователей также отмечает повышение ANA до 12 месяцев после COVID-19, связанные с повышением ФНО-альфа и СРБ и ассоциированные с усталостью, одышкой и кашлем [131]. В нашем исследовании проводился анализ ANA, AMA, ANSA и Ат к ТПО, и установлено достоверное повышение уровня Ат к ТПО у пациентов в реконвалесцентном периоде 46±9vs 8,75±0,88 МЕ/мл ($p=0,0000$). AMA выше референсного уровня отмечен у 6 реконвалесцентов, тогда как в контрольной группе положительный результат не зафиксирован ни у одного участника. Таким образом, аутоиммунная перестройка отражает общий тренд реконвалесцентного постковидного периода, а именно

сохраняющееся иммунотромбовоспаление, которое проявляется гиперкоагуляцией.

В ходе нашего исследования было отмечено изменение уровней гормонов щитовидной железы. У пациентов с гиперкоагуляцией был достоверно повышен свободный Т3 и снижен уровень Т4, также установлена связь между гиперкоагуляцией и обнаружением на УЗИ кист ОШ = 8,9 [95% ДИ 1,11 – 72] и узлов ОШ = 8,89 [95% ДИ 1,12 – 70,1]. По данным По данным Muller и соавт. (2023) и Lui и соавт. (2023) эти отклонения носят транзиторный характер, через 6 и 12 месяцев наблюдается регрессия лабораторных и морфологических изменений. Долгосрочные последствия со стороны щитовидной железы представляются маловероятными [100, 108].

Важной поставленной задачей нашей работы была оценка эффективности коррекции гемостаза у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде. В зависимости от степени гиперкоагуляции по данным ТД назначался 12-недельный курс ривароксабана (10 мг/сут) или сулодексида (250 ЛЕ × 2 р/сут). Пациенты с нормокоагуляцией, незначительными отклонениями или отсутствием приверженности лечению, не принимавшие препаратов, влияющих на гемостаз, также находились под наблюдением на протяжении 12 недель.

В проведенном нами исследовании доказана эффективность 12 недельного приема ривароксабана в дозировке 10 мг/сут с началом через 6 месяцев после COVID-19 у лиц с сохраняющейся выраженной гиперкоагуляцией. Более чем в 64% случаев произошло уменьшение явлений выраженной гиперкоагуляции, при этом у 41% пациента констатирована нормокоагуляция. Клинически значимых кровотечений в когорте наших пациентов не обнаружено. Эффект ривароксабана доказан изменением параметров ТД: основной показатель V (высокочувствительный к гиперкоагуляционным состояниям) статистически значимо снижался 40,6±1,9 vs 31,5±1,5 мкм/мин ($p<0,001$). Кроме этого, более чувствительный к нарушениям во внешнем пути – Vi также изменялся при терапии, снижался с 51,5±1 до 47,6±2,3 мкм/мин ($p<0,001$), что можно отнести к признакам уменьшения воспаления в эндотелии. На уменьшение

протромботического потенциала указывало удлинение времени появления спонтанных сгустков 20,2 ± 1 vs 26,2 ± 1,5 мин ($p<0,002$).

Положительное действие ПОАК в постковидном периоде также продемонстрированы в многочисленных публикациях. Эффективность отмечена в уменьшении частоты госпитализаций и смертности от инфаркта [53], ТЭЛА [124], ВТЭ, АТЭ и смертности от всех причин [43], частоты тромбоэмболических событий в постковидном периоде, снижении уровня фактора фон Виллебранда (vFW) [146]. Профиль безопасности, оцениваемый по частоте кровотечений, оставался на высоком уровне во всех исследованиях.

У пациентов с умеренной гиперкоагуляцией в позднем реконвалесцентном периоде нами впервые исследовалась эффективность сулодексида. Через 12 недель после приема препарата в 16% случаев ($p<0,05$) зафиксирована нормокоагуляция. При анализе параметров ТД снижались показатели V, Vi, CS, однако статистически значимого различия не зафиксировано. Показатель плотности сгустка (D) показал отрицательную тенденцию к нарастанию, но различия не были достоверны. Таким образом, наше исследование продемонстрировало слабый положительный эффект в отношении снижения гиперкоагуляционного потенциала с одной стороны, но мягкое и безопасное действие – с другой.

В нескольких экспериментальных работах (Charfeddine и соавт., 2022; Rajewska-Tabor и соавт., 2023) сулодексид положительно зарекомендовал себя как эндотелиопротектор, он достоверно ингибировал ИЛ-6 [35, 119], дополнительно усиливал фибринолитическую активность сыворотки за счет увеличения соотношения tPA/PAI-1. Однако важным ограничением первого исследование было проведение эксперимента вне организма человека, в лабораторных условиях in vitro [119], а во втором случае выполнено многоцентровое проспективное квазиэкспериментальное исследование [35], где отмечено улучшение функции эндотелия путем оценки постокклюзионной гиперемии.

В ходе нашего исследования впервые с помощью глобального теста гемостаза оценено состояние свёртывающей системы без лекарственного

воздействия через 9 месяцев после COVID-19. Показано, что скорость роста сгустка (V) в этот срок оставалась значимо выше контроля и сопоставимой с результатами 6-месячного наблюдения. Параметры Tsp и CS также достоверно ($p<0,05$) отличались от группы контроля, что свидетельствует о персистенции спонтанного сгусткообразования в отдалённом периоде. Полученные данные подтверждают отсутствие самопроизвольной нормализации гемостаза в поздней реконвалесценции.

Отличительной чертой нашего исследования является впервые применяемая антикоагулянтная терапия с последующим контролем у пациентов именно в позднем реконвалесцентном постковидном периоде. В других исследованиях антикоагулянтные препараты назначались в течение первых 3–х месяцев после COVID-19 (период ранней реконвалесценции). Таким образом, в терапии продолжающегося COVID-19 (Long COVID) действие антикоагулянтов и эндотелиопротекторов не изучалось.

Персистирующая гиперкоагуляция в отдалённом постковидном периоде служит объективным критерием для стратификации пациентов по риску тромботических осложнений и определяет необходимость не только антикоагулянтной терапии, но и регулярного динамического контроля тромбодинамических показателей на этапе восстановления.

Сопоставление полученных данных с имеющимися в литературе сведениями позволяет заключить, что необходима оптимизация подходов к ведению пациентов с постковидными гемостазиологическими нарушениями. В работе предложен алгоритм диспансерного наблюдения на 12 месяцев, включающий этапы лабораторно-инструментального контроля, направленные на своевременную диагностику и коррекцию выявленных отклонений. Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым проявлением позднего реконвалесцентного периода COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста является симптомокомплекс: слабость (62%), нарушение зрения (52%), одышка (51%), гипосмия и дисгевзия (44%), снижение памяти (43%), артралгия (43%), отеки (42%), тахикардия (33%) и выпадение волос (25%). У пациентов с сахарным диабетом чаще регистрируется слабость, одышка и тахикардия; у женщин с коморбидной патологией — отечность, тахикардия, снижение памяти и выпадение волос; у мужчин — выраженная слабость. Лабораторно выявлены различия в уровнях скорости оседания эритроцитов ($p=0,04$), холестерина ($p=0,02$), амилазы ($p=0,03$), С-реактивного белка ($p=0,04$), антител к тиреопероксидазе ($p=0,00$), а также изменения в общем анализе мочи (удельный вес, белок). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки наиболее часто регистрировались фиброз (38%) и дисковидные ателектазы (13%), а при ультразвуковом исследовании щитовидной железы — кисты (20%), узлы (9%) и признаки аутоиммунного тиреоидита (3%).
2. В позднем реконвалесцентном периоде COVID-19 клинически значимый тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста встречается редко (1%). Большинство параметров коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, фибриноген) и тромбоцитарного звена не отличались от контрольных значений, однако зарегистрированы статистически значимые укорочения протромбинового времени и тромбинового времени. Гиперфибриногенемия (>4 г/л) выявлена у 25% пациентов, ассоциирована с ожирением (отношение шансов 3,75) и положительно коррелирует с уровнями С-реактивного белка и скоростью оседания эритроцитов. Уровень D-димера снизился в 14 раз по сравнению с острым периодом ($0,28\pm0,01$ против $3,9\pm0,31$ мг/л, $p<0,05$), а его повышение наблюдалось у 7% пациентов.
3. С помощью интегрального метода оценки гемостаза — теста тромбодинамики — гиперкоагуляция в реконвалесцентном периоде выявлена у 80% пациентов,

в том числе: выраженная гиперкоагуляция у 35%, умеренная — у 45%. Состояние гиперкоагуляции достоверно ассоциировано с алопецией и жалобами на снижение памяти, дисфункцией поджелудочной железы в виде гиперлипаземии и стеатореи, дисфункцией щитовидной железы в виде повышения свободного трийодтиронина и снижения свободного тироксина, а также с повышенным риском обнаружения очаговых образований на ультразвуковом исследовании. Ожирение является значимым фактором риска гиперкоагуляции.

4. Медикаментозная коррекция ривароксабаном (10 мг/сут, 12 недель) показала высокую эффективность и безопасность у лиц с выраженной гиперкоагуляцией: нормализация параметров тромбодинамики в 64% случаев, уменьшение выраженности когнитивных нарушений («мозговой туман»), алопеции и панкреатодисфункции (снижение уровня амилазы и липазы, улучшение показателей копрограммы). Терапия сулодексидом (500 ЛЕ/сут, 12 недель) оказалась неэффективна: при умеренной гиперкоагуляции нормализация системы гемостаза происходила лишь в 16% случаев, без достоверной динамики клинико-лабораторных показателей. Спонтанной нормализации гемостаза к 9-му месяцу наблюдения не наблюдалось.
5. Разработанный алгоритм дифференцированной коррекции патологии гемостаза в позднем реконвалесцентном периоде COVID-19, основанный на проведении теста тромбодинамики через 6 месяцев после выписки из стационара, позволяет персонализировать терапию: при выраженной гиперкоагуляции назначается ривароксабан в дозе 10 мг/сутки на 12 недель, что в 64% случаев приводит к нормализации гемостаза и сопровождается регрессом клинических проявлений. При умеренной гиперкоагуляции или нормокоагуляции показано динамическое наблюдение с контролем теста тромбодинамики через 3 месяца. Алгоритм безопасен (клинически значимых кровотечений не зарегистрировано), позволяет избежать необоснованного назначения антикоагулянтов и способствует снижению риска тромботических осложнений в отдалённом периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реконвалесцентам COVID-19 необходимо проведение углубленного мониторинга состояния системы гемостаза. Помимо определения АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, ПТИ, фибриногена и уровня D-димера необходимо проводить тест тромбодинамики через 6 и 9 месяцев после выписки из стационара.
2. Следует рассматривать лиц с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа как группу с высоким риском гиперкоагуляции и своевременно проводить мониторинг теста тромбодинамики и коагулограммы.
3. Осуществлять длительное диспансерное наблюдение за лицами, перенесшими COVID-19 с формированием персистентного гиперкоагуляционного состояния. У лиц с выраженной гиперкоагуляцией необходимо выполнение расширенного лабораторного обследования, включающего определение липазы крови, липидного профиля, копрологическго исследования, определения свободного Т3 и свободного Т4, а также УЗИ щитовидной железы и УЗДГ сосудов нижних конечностей.
4. Пациентам с выраженной гиперкоагуляцией рекомендовать прием ривароксабана в профилактической дозировке 10 мг/сут на 12 недель с последующим контролем теста тромбодинамики. Не рекомендовано применение сулодексида в дозе 500 ЛЕ на 12 недель с целью коррекции гиперкоагуляции у пациентов в позднем реконвалесцентном периоде по причине недостаточной эффективности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжение изучения и накопления фактических данных по течению реконвалесцентного периода COVID-19 и состоянию системы гемостаза у пациентов, инфицированных разными вариантами вируса SARS-CoV-2 с целью оптимизации диагностики и лечения.
2. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в период реконвалесценции COVID-19.
3. Изучить частоту, проявления, механизмы развития, факторы риска аутоиммунных проявлений позднего реконвалесцентного периода COVID-19 и участие аутоиммунитета в эндотелиопатии и нарушении гемостаза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ADAMTS 13 — a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, металлопротеиназа ADAMTS-13

AMA — Antimitochondrial Antibody, антимитохондриальные антитела

ANA — Antinuclear Antibody, антитела к ядерным антигенам

ANOVA — Analysis of variance, многофакторный дисперсионный анализ

ASMA — Anti-Smooth Muscle Antibody, антитела к гладкой мускулатуре

CA — cancer antigen, раковый антиген

C3,C4 — complement components, компонент системы комплемента

CD (СД) — cluster of differentiation, кластер дифференцировки

CI – ДИ — доверительный интервал

COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019

CS — размер сгустка через 30 минут (clot size)

D — плотность сгустка

DALY — disability-adjusted life year, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности

FDA — Food and Drug Administration, агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США

GPCR-AAb — Autoantibodies directed against α1-adrenergic receptor and endothelin receptor A, аутоантитела, направленные против α1-адренергического рецептора и рецептора эндотелина

Ig — иммуноглобулин

IL — интерлейкин

IMPROVE VTE — International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism, Международный медицинский регистр профилактики венозной тромбоэмболии

M — среднее арифметическое

MCV — mean corpuscular volume, средний объем эритроцитов

Me — медиана

MERS — Middle East respiratory syndrome, Ближневосточный респираторный синдром

NETs — neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки

NICE — National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здравоохранения и передового опыта

NIH (USA) — National Institutes of Health The United States of America, Национальные институты здоровья Соединённых Штатов Америки

NSE — neuron-specific enolase, нейронспецифическая энолаза

PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена 1 типа

PAP — Plasmin antiplasmin complex, плазмин-антиплазминовый комплекс

Q1-Q3 — интерквартильный размах

ROTEM — ротационная тромбоэластометрия

SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, тяжелый острый респираторный синдром 2

SE — standard error, стандартная ошибка

Tlag — задержка роста сгустка

TNF-a — tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли

Tsp — время появления спонтанных сгустков

V — скорость роста сгустка

Vi — начальная скорость роста сгустка

Vst — стационарная скорость роста сгустка

vWF — von Willebrand factor Фактор фон Виллебранда

АД — артериальное давление

АИТ — аутоиммунный тиреоидит

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

Ат к ТПО — антитела к тиреопероксидазе

АТ-III	—	антитромбин III
АТЭ	—	артериальная тромбоэмболия
АФП	—	альфа-фетопротеин
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК	—	высшая аттестационная комиссия
ВГЧ-6	—	вирус герпеса человека 6-го типа
ВМР	—	временные методические рекомендации
ВОЗ	—	всемирная организация здравоохранения
ВТЭ	—	венозная тромбоэмболия
ВЭБ	—	вирус Эпштейна-Барр
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГБУЗ	—	государственное бюджетное учреждение
ГГТ	—	гамма-глутамилтрансфераза
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ГОСТ	—	государственный стандарт
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	—	индекс массы тела
ИФА	—	иммуноферментный анализ
КТОГК	—	компьютерная томография органов грудной клетки
КФК	—	креатинкиназа
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
МГНОТ	—	Московское городское научное общество терапевтов
МЕ	—	международная единица
МЗ РФ	—	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МЗКК	—	Министерство здравоохранения Краснодарского края
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
МНО	—	международное нормализованное отношение

мРНК — митохондриальная рибонуклеиновая кислота

МЭ — миалгический энцефаломиелит

НМГ — низкомолекулярные гепарины

НФГ — нефракционированные гепарины

ОДН — острая дыхательная недостаточность

ОР — отношение рисков

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

Пг — пикограмм

ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты

ПСА — простатический специфический антиген

ПТВ — протромбиновое время

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

РФ — Российская Федерация

РЭА — раковый эмбриональный антиген

СД1 — сахарный диабет 1 типа

СД2 — сахарный диабет 2 типа

СКИБ — Специализированная клиническая инфекционная больница

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

СХУ — синдром хронической усталости

Т3 — трийодтиронин

Т4 — тироксин

ТВ — тромбиновое время

ТГВ — тромбоз глубоких вен

ТГТ — тест генерации тромбина

ТД — тромбодинамика

ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром

ТТГ — тиреотропный гормон

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФПК и ППС — факультет повышения квалификации и профессиональной подготоквик специалистов

Фл — фемтолитр

ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баландина, А. Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А. Н. Баландина, Е. М. Кольцова, А. М. Шибеко [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – №4. – С. 114–126. – DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. – 19 версия, 2025 [Электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V19.pdf (дата обращения: 16.05.2026).

3. Городин, В. Н. Роль полиморфизмов генов, участвующих в гемостазе, в патогенезе COVID-19 / В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова, С. В. Зотов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – №2. – С. 16–26. – DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26.

4. Грачева, М. А. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях in vitro / М. А. Грачева, А. Н. Баландина, Ф. И. Атауллаханов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 4. – №68. – С. 64–71.

5. Игнатьев, С. В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / С. В. Игнатьев, А. В. Лянгузов, И. В. Парамонов // Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – №3. – С. 243–250. – DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250.

6. Конторщиков, А. С. Клинико-морфологические особенности течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в остром периоде заболевания, в ранней и поздней реконвалесценции : дис. … канд. мед. наук : 3.3.2 / Конторщиков Андрей Сергеевич. — Москва, 2024. — 155 с.

7. Николаева, А. Ю. Постковидные алопеции: от изучения патогенеза к выбору терапии / А. Ю. Николаева, О. А. Биткина, И. В. Кошелева [и др.] //

Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 8. – С. 76–82. – DOI 10.18565/pharmateca.2023.8.76-82.

8. Патент на изобретение 2770356 C1, Рос. Федерация. Способ выбора тактики ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 с целью профилактики отдаленных тромботических осложнений: заявка №2021125975: заявл. 02.09.2021 : опубл. 15.04.2022 / Некаева Е. С., Большакова А. Е., Преснякова М. В., Малышева Е. С., Галова Е. А.; заявитель ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

9. Патоморфологические изменения некоторых органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 / В. Г. Акимкин, О. С. Левин, А. А. Плоскирева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20. – №2. – С. 16–22. – DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-16-22. – EDN JVWOQN.

10. Постковидный синдром: классификация клинических форм / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов, А. Н. Летюшев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79. – №5. – С. 416–423. – DOI: 10.15690/vramn15995. – EDN OFRXMT.

11. Постковидный синдром: причины развития, факторы риска, основные патогенетические механизмы и проявления (обзор литературы) / А. В. Горелов, А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева // РМЖ. – 2025. – №10. – С. 34–40. – DOI: 10.32364/2225-2282-2025-10-5. – EDN GBARSA.

12. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №7–8. – С. 3–96. – DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.

13. Решетникова, И. Д. Особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций : дис. … д-ра мед. наук : 3.2.7 / Решетникова Ирина Дмитриевна. — Москва, 2026. — 305 с.

14. Роль эндотелиальной дисфункции при COVID-19 и постковидном синдроме в семейной медицине / В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, Л. Ю. Врачев,

Т. А. Теслимов // Справочник врача общей практики. – 2025. – №12(257). – С. 33–41. – DOI 10.33920/med-10-2512-04. – EDN INHVKW.

15. Старцева, О. Н. Применение интегрального метода тромбодинамики в клинической практике: систематический обзор публикаций / О. Н. Старцева, Т. В. Вавилова, Н. Н. Зыбина // Российский журнал персонализированной медицины. – 2025. – №5(6). – С. 504–519. – DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-6-504-519.

16. Тургель, В. А. Изменение структур заднего отрезка глаза при COVID-19 как проявление системного эндотелиита : дис. … канд. мед. наук : 3.1.5 / Тургель Вадим Алексеевич. — Санкт-Петербург, 2025. — 155 с.

17. Acosta-Ampudia, Y. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-coronavirus Disease 2019 Syndrome / Y. Acosta-Ampudia, D. M. Monsalve, M. Rojas [et al.] // J Infect Dis. – 2022. – Vol. 225. – Iss. 12. – P. 2155–2162. – DOI: 10.1093/infdis/jiac017.

18. Al-Aly, Z. Long COVID after Breakthrough SARS-CoV-2 Infection / Z. Al-Aly, B. Bowe, Y. Xie // Nat Med. – 2022. – Vol. 28. – Iss.7. – P. 1461–1467. – DOI: 10.1038/s41591-022-01840-0. PMID: 35614233; PMCID: PMC9307472.

19. Andersen, K. M. Using a data-driven approach to define post-COVID conditions in US electronic health record data [Электронный ресурс] / K. M. Andersen, E. Rezel-Potts, F. L. Khan [et al.] // PLOS ONE. – 2024. – Vol. 19. – №4. – e0299707. – DOI: 10.1371/journal.pone.0299707. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38547119/ (дата обращения: 16.05.2026).

20. Appel, K. S. Definition of the Post-COVID syndrome using a symptom-based Post-COVID score in a prospective, multi-center, cross-sectoral cohort of the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) / K. S. Appel, C. Nürnberger, T. Bahmer [et al.] // Infection. – 2024. – Vol. 52ю – №5. – P. 1813–1829. – DOI: 10.1007/s15010-024-02215-6.

21. Artemyeva, G. Long-term post-discharge coagulation abnormalities in patients with moderate to severe COVID-19 / G. Artemyeva, A. Kalinskaya, O. Dukhin [et al.] // European Heart Journal. — 2021. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. ehab724.3428.

22. Ayoubkhani, D. 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 [Электронный ресурс] / D. Ayoubkhani, M. L. Bosworth, S. King [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – Vol. 9. – Iss. 9. – 2022. – DOI: 10.1093/ofid/ofac464. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168555/ (дата обращения: 16.05.2026).

23. Ballering, A. V. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of Somatic Symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an Observational Cohort Study / A. V. Ballering, S. K. R. van Zon, T. C. Olde Hartman [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 400. – Iss. 10350. – P. 452–461. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4. – PMID: 35934007; PMCID: PMC9352274.

24. Batiha, G. E. S. Pathophysiology of Post-COVID Syndromes: a New Perspective [Электронный ресурс] / G. E. S. Batiha, H. M. Al-kuraishy, A. I. Al-Gareeb [et al.] // Virol J. – 2022. – Vol. 19. – Iss. 158. – URL: https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2 (дата обращения: 25.09.2024).

25. Bellone, S. Increased von Willebrand and Factor VIII plasma levels in gynecologic patients with Post-Acute-COVID-Sequela (PASC)/Long COVID / S. Bellone, ... // Gynecologic Oncology Reports. — 2024. — Vol. 51. — P. 101324. — DOI: 10.1016/j.gore.2024.101324.

26. Bertaggia Calderara, D. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters / D. Bertaggia Calderara, A. Aliotta, M. G. Zermatten [et al.] // Thromb Res. – 2020. – Mar; 187. – P. 91–102. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.01.012.

27. Bileviciute-Ljungar, I. Pain Burden in Post-COVID-19 Syndrome Following Mild COVID-19 Infection / I. Bileviciute-Ljungar, J. R. Norrefalk, K. Borg // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11. – Iss 3. – P. 771. – DOI: 10.3390/jcm11030771.

28. Bowe, B. Kidney Outcomes in Long COVID / B. Bowe, Y. Xie, E. Xu [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2021. – Vol. 32. – Iss. 11. – P. 2851–2862. – DOI: 10.1681/ASN.2021060734. – PMID: 34470828; PMCID: PMC8806085.

29. Bowe, B. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years / B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly // Nat Med. – 2023. – Vol. 29. – P. 2347–2357. – DOI: 10.1038/s41591-023-02521-2. PMID: 37605079.

30. Bull-Otterson, L. Post–COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 years – United States, March 2020–November 2021 / L. Bull-Otterson // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2022. – Vol. 71. – Iss. 21. – P. 713–717. – DOI: 10.15585/mmwr.mm7121e1.

31. Caamano, E. Prognostic Factors for Deterioration of Quality of Life One Year after Admission to ICU for Severe SARS-COV2 Infection / E. Caamano, L. Velasco, M. V. Garcia [et al.] // Qual Life Res. – 2024. – Vol. 33. – Iss. 1. – P. 123–132. – DOI: 10.1007/s11136-023-03503-0. – PMID: 37615735.

32. Cardiovascular Symposium on Perspectives in Long COVID // Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis. — 2025. — Vol. 31. — P. 10760296251319963.

33. Ceban, F. Fatigue and Cognitive Impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui [et al.] // Brain Behav Immun. – 2022. – Vol. 101. – P. 93–135. – DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. – PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.

34. Charfeddine, S. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCoV Study / S. Charfeddine, H. Amor, J. Jdidi [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 30. – Iss. 8. – P. 745–758. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.

35. Charfeddine, S. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study / S. Charfeddine, H. Ibnhadjamor, J. Jdidi [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 866113. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. – PMID: 35647070; PMCID: PMC9133483.

36. Chaudhary, R. Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19: role of thromboelastography and thromboelastometry / R. Chaudhary, R. P. Kreutz, K. P. Bliden [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 120. – №11. – P. 1594–1596. – DOI: 10.1055/a-1346-3178.

37. Chávez-Chavira, G. Revisión del síndrome post-COVID-19 asociado a efluvio telógeno agudo / G. Chávez-Chavira // Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. – 2023. – Vol. 61. – №4. – P. 496–501. – DOI: 10.5281/zenodo.8200471.

38. Clinical management of COVID-19: living guideline, June 2025 [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization; 2025. – DOI: B09467. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d1021eff-f570-4c22-b630-a44bf4267a6c/content (дата обращения: 16.05.2026).

39. Colombo, V. C. SARS-CoV-2 surveillance in Norway rats (Rattus norvegicus) from Antwerp sewer system, Belgium / V. C. Colombo [et al.]. – Transboundary and emerging diseases. – 2022. – Vol. 69,5. – P. 3016–3021. – DOI:10.1111/tbed.14219.

40. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-term Effects of COVID-19: National Institute for Health and Care Excellence [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/ (дата обращения: 27.09.2024).

41. COVID-19: Longer-term Symptoms among Canadian Adults – Second Report: Spring 2023: Government of Canada [Электронный ресурс]. – 2023. – URL: https://health-infobase.canada.ca/covid-19/post-covid-condition/spring-2023-report.html (дата обращения: 24.09.2024).

42. Crook, H. Long COVID-mechanisms, Risk Factors, and Management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell [et al.] // BMJ. – 2021. – Vol. 374. – P. 1648. – DOI: 10.1136/bmj.n1648.

43. Dai, M. F. Effectiveness and Safety of Extended Thromboprophylaxis in Post-discharge Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / M. F. Dai, W. X. Xin, S. Kong // Thromb Res. – 2023. – Vol. 221. – P. 105–112. – DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.019.

44. Daugherty, S. E. Risk of Clinical Sequelae after the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection: Retrospective Cohort Study [Электронный ресурс] / S. E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath [et al.] // BMJ. – 2021. – Vol. 373: n1098. – DOI:

10.1136/bmj.n1098. – PMID: 34011492; PMCID: PMC8132065. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011492/ (дата обращения: 16.05.2026).

45. Davis, H. E. Long COVID: Major Findings, Mechanisms and Recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel [et al.] // Nat Rev Microbiol. – 2023. – Vol. 21. – Iss.3. – P. 133–146. – DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2. – PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201.

46. Dennis, A. Multiorgan Impairment in Low-risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: a Prospective, Community-based Study [Электронный ресурс] / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. – Iss. 3: e048391. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785495/ (дата обращения: 16.05.2026).

47. Endara-Mina, J. E. Associated thromboembolic events to the post COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. E. Endara-Mina, C.-J. Escudero, C. Intriago [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2026. — Vol. 13. — P. 1742868. — DOI: 10.3389/fcvm.2026.1742868.

48. Engelen, M. M. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization / M. M. Engelen, C. Vandenbriele, T. Balthazar [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2021. – Vol. 47. – Iss. 4. – P. 362–371. – DOI: 10.1055/s-0041-1727284. – PMID: 33893631.

49. Evans, R. A. Clinical Characteristics with Inflammation Profiling of Long COVID and Association with 1-year Recovery Following Hospitalisation in the UK: a Prospective Observational Study / R. A. Evans, O. C. Leavy, M. Richardson [et al.] // Lancet Respir Med. – 2022. – Vol. 10. – Iss. 8. – P. 761–775. – DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8. – PMID: 35472304; PMCID: PMC9034855.

50. Evans, R. A. Physical, Cognitive, and Mental Health Impacts of COVID-19 after Hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK Multicentre, Prospective Cohort Study / R. A. Evans, H. McAuley, E. M. Harrison [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9. – Iss. 11. – P. 1275–1287. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0. – PMID: 34627560; PMCID: PMC8497028.

51. Fernandez-de-las-Peñas, C. Persistence of Post-COVID Symptoms in the General Population Two Years after SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Fernandez-de-las-Peñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // Journal of Infection. – 2024. – Vol. 88. – Iss. 2. – P. 77–88. – DOI: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.

52. Feth, M. Hemorrhage and thrombosis in COVID-19-patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: an international study based on the COVID-19 critical care consortium [Электронный ресурс] / M. Feth, N. Weaver, R. B. Fanning, M. J. Griffee [et al.] // Journal of Intensive Care. – 2024. – Vol. 12. – Article 18. – DOI: 10.1186/s40560-024-00726-2. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38711092/ (дата обращения: 16.05.2026).

53. Fiedler, L. Prophylactic Rivaroxaban in the Early Post-Discharge Period Reduces the Rates of Hospitalization for Atrial Fibrillation and Incidence of Sudden Cardiac Death during Long-term Follow-up in Hospitalized COVID-19 Survivors / L. Fiedler, L. J. Motloch, A. M. Dieplinger [et al.] // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14: 1093396. – DOI: 10.3389/fphar.2023.1093396. – PMID: 37324463; PMCID: PMC10266094.

54. Fogarty, H. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome / H. Fogarty, L. Townsend, H. Morrin [et at.] // J Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 19. – Iss. 10. – P. 2546–2553. – DOI: 10.1111/jth.15490. – PMID: 34375505; PMCID: PMC8420256.

55. Frontera, J. A. Post-acute Sequelae of Covid-19 Symptom Phenotypes and Therapeutic Strategies: a Prospective, Observational Study / J. A. Frontera, L. E. Thorpe, N. M. Simon [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17. – Iss. 9: e0275274. – DOI: 10.1371/journal.pone.0275274. – PMID: 36174032; PMCID: PMC9521913.

56. Frost, F. The use of oral anticoagulation at the time of acute COVID-19 infection and subsequent development of long-COVID/post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection / F. Frost, J. M. Rivera-Caravaca, G. Y. H. Lip // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. — 2025. — Vol. 58. — №4. — P. 585–589. — DOI: 10.1007/s11239-025-03096-0.

57. Gaebler, C. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C .C. Lorenzi [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 591. – Iss. 7851. – C. 639–644. – DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w. – PMID: 33461210; PMCID: PMC8221082.

58. García-Abellán, J. Antibody Response to SARS-CoV-2 Is Associated with Long-Term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: A Longitudinal Study / J. García-Abellán, S. Padilla, M. Fernández-González M. [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 41. – P. 1490–1501. – DOI: 10.1007/s10875-021-01083-7.

59. Garcia-Larragoiti, N. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Contribute to the Persistence of Sequelae in Recovered COVID-19 Patients / N. Garcia-Larragoiti, A. Cano-Mendez, Y. Jimenez-Vega [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – Iss. 24: 17468. – DOI: 10.3390/ijms242417468. – PMID: 38139298; PMCID: PMC10744310.

60. Giannis, D. Postdischarge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized Patients with COVID-19: The CORE-19 Registry / D. Giannis, S. L. Allen, J. Tsang [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 137. – P. 2838–2847. – DOI: 10.1182/blood.202001052.

61. Gonzalez-Ochoa, A. J. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial / A. J. Gonzalez-Ochoa, J. D. Raffetto, A.G. Hernández [et al.] // Thromb. Haemost. – 2021. – Vol. 121. – Iss. 7. – P. 944–954. – DOI: 10.1055/a-1414-5216.

62. Görlinger, K. The role of rotational thromboelastometry during the COVID-19 pandemic: a narrative review / K. Görlinger, H. Almutawah, F. Almutawaa [et al.] // Korean Journal of Anesthesiology. – 2021. – Vol. 74. – №2. – P. 91–102. – DOI: 10.4097/kja.21006.

63. Gracheva, M. A. Thromboelastography, Thrombin Generation Test and Thrombodynamics Reveal Hypercoagulability in Patients with Multiple Myeloma / M. A. Gracheva, E. S. Urnova, E. I. Sinauridze [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2015. – Vol. 56. – Iss. 12. – P. 3418–3425. – DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385. – PMID: 25907422.

64. Grisanti, S. G. Neurological long-COVID in the Outpatient Clinic: Two Subtypes, Two Courses [Электронный ресурс] / S. G. Grisanti, S. Garbarino, E. Barisione [et al.] // J Neurol Sci. – 2022. – Vol. 439: 120315. – DOI: 10.1016/j.jns.2022.120315. – PMID: 35717880; PMCID: PMC9212262. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717880/ (дата обращения: 16.05.2026).

65. Halpin, S. J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93. – №2. – P. 1013–1022. – DOI: 10.1002/jmv.26368.

66. Haq, Z. High incidence of common femoral DVT in critically ill Covid-19 patients / Z. Haq, F. R. Haidri, A. K. Lalwani // Journal of Pakistan Medical Association. – 2023. – Vol. 73. – №3. – P. 533–538. – DOI: 10.47391/jpma.6435.

67. Hastie, C. E. Outcomes Among Confirmed Cases and a Matched Comparison Group in the Long-COVID in Scotland Study [Электронный ресурс] / C. E. Hastie, D. J. Lowe, A. McAuley [et al.] // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – Iss. 5663. – URL: https://doi.org/10.1038/s41467-022-33415-5 (дата обращения: 24.09.2026).

68. Havervall, S. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers / S. Havervall, A. Rosell, M. Phillipson [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 325. – №19. – P. 2015–2016. – DOI: 10.1001/jama.2021.5612.

69. Hawkings, M. J. A Systematic Review of the Prevalence of Persistent Gastrointestinal Symptoms and Incidence of New Gastrointestinal Illness after Acute SARS-CoV-2 Infection / M. J. Hawkings, N. M. Vaselli, D. Charalampopoulos [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – Iss. 8. – P. 1625. – DOI: 10.3390/v15081625. – PMID: 37631968; PMCID: PMC10459193.

70. Hu, F. A Compromised Specific Humoral Immune Response Against the SARS-CoV-2 Receptor-binding Domain is Related to Viral Persistence and Periodic Shedding in the Gastrointestinal Tract / F. Hu, F. Chen, Z. Ou [et al.] // Cell Mol

Immunol. – 2020. – Vol. 17. – Iss. 11. – P. 1119–1125. – DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2. – PMID: 33037400; PMCID: PMC7546387.

71. Hulshof, A. M. Hemostasis and Fibrinolysis in COVID-19 Survivors 6 Months after Intensive Care Unit Discharge / A. M. Hulshof, D. C. V. Braeken, C. Ghossein-Doha [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 5. – Iss. 6. – P. e12579. – DOI: 10.1002/rth2.12579. – PMID: 34595368; PMCID: PMC8463660.

72. Human genetics implicate thromboembolism in the pathogenesis of long COVID in individuals of European ancestry // Broad Institute / medRxiv. — 2025.

73. Hussain, N. A Systematic Review of Acute Telogen Effluvium, a Harrowing Post-COVID-19 Manifestation / N. Hussain , P. Agarwala, K. Iqbal [et al.] // J Med Virol. – 2022. – Vol. 94. – Iss. 4. – P. 1391–1401. – DOI: 10.1002/jmv.27534. – PMID: 34931698.

74. Iba, T. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy [Электронный ресурс] / T. Iba, T. E. Warkentin, J. Thachil [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – Iss. 2. – P. 191. – DOI: 10.3390/jcm10020191 – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430431/ (дата обращения: 26.09.2024).

75. Jing, H. Pathophysiological Mechanisms of Thrombosis in Acute and Long COVID-19 [Электронный ресурс] // H. Jing, X. Wu, M. Xiang [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13: 992384. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.992384. – PMID: 36466841; PMCID: PMC9709252 – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36466841/ (дата обращения: 16.05.2026).

76. Kamal, M. Assessment and Characterisation of Post-COVID-19 Manifestations / M. Kamal, M. Abo Omirah, A. Hussein [et at.] // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75. – Iss. 3. – P. e13746. – DOI: 10.1111/IJCP.13746.

77. Kaseda, E. T. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors / E. T. Kaseda, A. J. Levine // The Clinical Neuropsychologist. – 2020. – Vol. 34. – №7–8. – P. 1498–1514. – DOI: 10.1080/13854046.2020.1811893.

78. Kell, D. B. A Central Role for Amyloid Fibrin Microclots in Long COVID/PASC: Origins and Therapeutic Implications / D. B. Kell, G. J. Laubscher, E. Pretorius // Biochem J. – 2022. – Vol. 479. – Iss. 4. – P. 537–559. – DOI: 10.1042/BCJ20220016. – PMID: 35195253; PMCID: PMC8883497.

79. Kelly, J. D. SARS-CoV-2 Post-acute Sequelae in Previously Hospitalised Patients: Systematic Literature Review and Meta-analysis / J. D. Kelly, T. Curteis, A. Rawal [et al.] // Eur Respir Rev. – 2023. – Vol. 32. – Iss. 169. – P. 220254. – DOI: 10.1183/16000617.0254-2022. – PMID: 37437914; PMCID: PMC10336551.

80. Kenny, G. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms / G. Kenny, K. McCann, C. O'Brien [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2022. – Vol. 9. – Iss. 4. – P. ofac060. – DOI: 10.1093/ofid/ofac060. – PMID: 35265728; PMCID: PMC8900926.

81. Ketenci, B. A critical issue in COVID-19 patients: Deep venous thrombosis [Электронный ресурс] / B. Ketenci // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2023. – Vol. 11. – №3. – P. 678. – DOI:10.1016/j.jvsv.2022.10.017 – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10112889/ (дата обращения: 16.05.2026).

82. Khamidullina, Z. Long-Term Outcomes of COVID-19 in Hospitalized Type 2 Diabetes Mellitus Patients / Z. Khamidullina, D. Avzaletdinova , D. Gareeva [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – Iss. 2. – P. 467. – DOI: 10.3390/biomedicines12020467. – PMID: 38398069; PMCID: PMC10886829.

83. Klimova, E. M. Low Molecular Weight Cytotoxic Components (Damps) form the Post-COVID-19 Syndrome / E. M. Klimova, A. I. Bozhkov, O. V. Lavinska [et al.] // Immunobiology. – 2023. – Vol. 228. – Iss. 1. – P. 152316. – DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152316. – PMID: 36565610; PMCID: PMC9764760.

84. Knight, R. Association of COVID-19 with Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales / R. Knight, V. Walker, S. Ip [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol.

146. – Iss. 12. – P. 892–906. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785. – PMID: 36121907; PMCID: PMC9484653.

85. Korompoki, E. Late-onset Hematological Complications Post COVID-19: An Emerging Medical Problem for the Hematologist / E. Korompoki, M. Gavriatopoulou, D. Fotiou [et al.] // Am J Hematol. – 2022. – Vol. 97. – Iss. 1. – P. 119–128. –DOI:10.1002/ajh.26384.

86. Kovac, M. Assessment of Factor VIII Activity and D-Dimer Levels in the Post-COVID Period [Электронный ресурс] / M. Kovac, M. Todorovic Balint, M. Milenkovic [et al.] // Hamostaseologie. – 2024. – Vol. 44. – №3. – DOI: 10.1055/a-2238-4744. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428838/ (дата обращения: 16.05.2026).

87. Kritas, S. K. Mast Cells Contribute to Coronavirus-induced Inflammation: New Anti-inflammatory Strategy / S. K. Kritas, G. Ronconi, A. Caraffa [et al.] // J Biol Regul Homeost Agents. – 2020. – Vol. 34. – Iss. 1. – P. 9–14. – DOI: 10.23812/20-Editorial-Kritas. – PMID: 32013309.

88. Krylov, A. Role Of Thrombodynamics Global Coagulation Test in Improving Treatment Results in Patients With Coronavirus Infection at a Covid-19 Hospital / A. Krylov, T. Khorobrykh, A. Petrovskaya [et al.] // Georgian Med News. – 2021. – Vol. 313. – P. 72–79. – PMID: 34103434.

89. Kuodi, P. Characterization of Post-COVID Syndromes by Symptom Cluster and Time Period up to 12 Months Post-infection: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Kuodi, Y. Gorelik, B. Gausi [et al.] // Int J Infect Dis. – 2023. – Vol. 134. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/j.ijid.2023.05.003. – PMID: 37150350.

90. Lai, Y. J. Biomarkers in Long COVID-19: A Systematic Review [Электронный ресурс] / Y. J. Lai, S.H. Liu, S. Manachevakul [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 10: 1085988. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988. – PMID: 36744129; PMCID: PMC9895110 – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36744129/ (дата обращения: 16.05.2026).

91. Lamouche-Wilquin, P. Anticoagulation strategy and safety in critically ill COVID-19 patients: a French retrospective multicentre study / P. Lamouche-Wilquin,

L. Perrin, M. Pere [et al.] // Thrombosis Journal. – 2023. – Vol. 21. – №1. – P. 1–10. – DOI: 10.1186/s12959-023-00491-6.

92. Lazar, M. Pancreatic Injury in Severe SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Study Across Three Pandemic Waves / M. Lazar, C. E. Chitu, E. C. ... // Life. — 2025. — Vol. 15. — Iss. 9. — P. 1439. — DOI: 10.3390/life15091439.

93. Lerner, A. M. Toward Understanding COVID-19 Recovery: National Institutes of Health Workshop on Postacute COVID-19 / A. M. Lerner, D. A. Robinson, L. Yang [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2021. – Vol. 174. – №7. – P. 999–1003. – DOI: 10.7326/M21-1043.

94. Li, P. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19 / P. Li, W. Zhao, S. Kaatz [et al.] // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4. – Iss. 11. – P. e2135397. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397. – PMID: 34807256; PMCID: PMC8609408.

95. Li, Y. Risk of bleeding in pulmonary embolism patients concomitant with COVID-19 undergoing extended anticoagulation: A multicenter cohort study / Y. Li, L. Xi, D. Wang [et al.] // Thrombosis Research. — 2025. — Vol. 246. — P. 109237. — DOI: 10.1016/j.thromres.2024.109237.

96. Li, Z.-J. Broad impacts of COVID-19 pandemic on acute respiratory infections in China: an observational study [Электронный ресурс] / Z.-J. Li, L.-J. Yu, H.-Y. Zhang [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2022. – Vol. 75,1. – P. e1054–e1062. – DOI: 10.1093/cid/ciab942. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8767888/ (дата обращения: 16.05.2026).

97. Littlefield, K. M. SARS-CoV-2-specific T Cells Associate with Inflammation and Reduced Lung Function in Pulmonary Post-acute Sequalae of SARS-CoV-2 / K. M. Littlefield, R. O. Watson, J. M. Schneider [et al.] // PLoS Pathog. – 2022. – Vol. 18. – Iss. 5. – P. e1010359. – DOI: 10.1371/journal.ppat.1010359. – PMID: 35617421; PMCID: PMC9176759.

98. Logue, J. K. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection [Электронный ресурс] / J. K. Logue, N. M. Franko, D. J. McCulloch [et al.] // JAMA

Network Open. – 2021. – Vol. 4. – №2. – P. e210830. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606031/ (дата обращения: 16.05.2026).

99. Loutsidi, N. E. Hypercoagulable Rotational Thromboelastometry During Hospital Stay Is Associated with Post-Discharge DLco Impairment in Patients with COVID-19-Related Pneumonia / N. E. Loutsidi, M. Politou, V. Vlahakos [et al.] // Viruses. — 2024. — Vol. 16. — Iss. 12. — P. 1916. — DOI: 10.3390/v16121916.

100. Lui, D. T. W. A Prospective Follow-Up on Thyroid Function, Thyroid Autoimmunity and Long COVID among 250 COVID-19 Survivors / D. T. W. Lui, K. H. Tsoi, C. H. Lee [et al.] // Endocrine. – 2023. – Vol. 80. – Iss. 2. – P. 380–391. – DOI: 10.1007/s12020-022-03281-8. – PMID: 36596904; PMCID: PMC9810240.

101. Lund, L. C. Post-acute Effects of SARS-CoV-2 Infection in Individuals not Requiring Hospital Admission: a Danish Population-based Cohort Study / L. C. Lund, J. Hallas, H. Nielsen [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21. – Iss. 10. – P. 1373–1382. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5.

102. Magomedov, A. Viscoelastic Testing Reveals Normalization of the Coagulation Profile 12 Weeks after Severe COVID-19 / A. Magomedov, D. Zickler, S. Karaivanov [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – Iss. 1. – P. 13325. – DOI: 10.1038/s41598-021-92683-1. – PMID: 34172793; PMCID: PMC8233385.

103. Mandal, S. 'Long-COVID': a Cross-sectional Study of Persisting Symptoms, Biomarker and Imaging Abnormalities Following Hospitalisation for COVID-19 / S. Mandal, J. Barnett, S.E. Brill [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76. – Iss. 4. – P. 396–398. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818. – PMID: 33172844; PMCID: PMC7661378.

104. Mansory, E. M. Venous and Arterial Thrombosis in Ambulatory and Discharged COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / E. M. Mansory, M. Abu-Farhaneh, A. Iansavitchene [et al.] // TH Open. – 2022. – Vol. 6. – Iss. 3. – P. 276–282. – DOI: 10.1055/a-1913-4377.

105. Maurizot, A. Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 critically ill patients treated with intermediate-dose of heparin for thromboprophylaxis: The

COVIDOP-DVT observational study / A. Maurizot [et al.] // Vascular. – 2024. – Vol. 32. – №5. – P. 1099–1106. – DOI: 10.1177/17085381231165083.

106. Meijenfeldt, F. A. von. Sustained Prothrombotic Changes in COVID-19 Patients 4 Months after Hospital Discharge / F. A. von Meijenfeldt, S. Havervall, J. Adelmeijer [et al.] // Blood Advances. – 2021. – Vol. 5. – Iss. 3. – P. 756–759. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968. – PMID: 33560386; PMCID: PMC7857699.

107. Moreno-Pérez, O. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and Risk Factors: a Mediterranean Cohort Study / O. Moreno-Pérez, E. Merino, J.-M. Leon-Ramirez [et al.] // J Infect. – 2021. – Vol. 82. – P. 378–383. – DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.

108. Muller, I. Long-Term Outcome of Thyroid Abnormalities in Patients with Severe Covid-19 / I. Muller, A. Daturi, M. Varallo [et al.] // Eur Thyroid J. – 2023. – Vol. 12. – Iss. 2. – P. e220200. – DOI: 10.1530/ETJ-22-0200. – PMID: 36715690; PMCID: PMC10083670.

109. Muys, M. Exploring Hypercoagulability in Post-COVID Syndrome (PCS): An Attempt at Unraveling the Endothelial Dysfunction / M. Muys, A. Demulder, T. Besse-Hammer // Journal of Clinical Medicine. — 2025. — Vol. 14. — Iss. 3. — P. 789. — DOI: 10.3390/jcm14030789.

110. Nasserie, T. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms among Patients with COVID-19: A Systematic Review [Электронный ресурс] / T. Nasserie, M. Hittle, S. N. Goodman // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4. – №5. – P. e2111417. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037731/ (дата обращения: 16.05.2026).

111. Pandharipande, P. Mitigating Neurological, Cognitive, and Rsychiatric Sequelae of COVID-19-related Critical Illness / P. Pandharipande, S. Williams Roberson, F. E. Harrison [et al.] // Lancet Respir Med. – 2023. – Vol. 11. – Iss. 8. – P. 726–738. – DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00238-2. – PMID: 37475124.

112. Parotto, M. Post-acute Sequelae of COVID-19: Understanding and Addressing the Burden of Multisystem Manifestations / M. Parotto, M. Gyöngyösi, K.

Howe [et al.] // Lancet Respir Med. – 2023. – Vol. 11. – Iss. 8. – P. 739–754. – DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00239-4. – PMID: 37475125.

113. Pasini, E. Serum Metabolic Profile in Patients with Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications / E. Pasini, G. Corsetti, C. Romano [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 714426. – DOI: 10.3389/fmed.2021.714426. – PMID: 34368201; PMCID: PMC8339407.

114. Patell, R. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, A. Koshy [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – №11. – P. 1342–1346. – DOI: 10.1182/blood.2020007938.

115. Peluso, M. J. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals with Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / M. J. Peluso, S. Lu, A. F. Tang [et al.] // J Infect Dis. – 2021. – Vol. 224. – Iss. 11. – P. 1839–1848. – DOI: 10.1093/infdis/jiab490. – PMID: 34677601; PMCID: PMC8643408.

116. Pieralli, F. Incidence of lower limb deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia through different waves of SARS-CoV-2 pandemic: A multicenter prospective study [Электронный ресурс] / F. Pieralli, F. Pomero, L. Corbo [et al.] // PLOS ONE. – 2023. – №2. – P. e0280247. – DOI: 10.1371/journal.pone.0280247. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36730264/ (дата обращения: 16.05.2026).

117. Pretorius, E. Persistent Clotting Protein Pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) Is Accompanied by Increased Levels of Antiplasmin / E. Pretorius, M. Vlok, C. Venter [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2021. – Vol. 20. – P. 172. – DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7.

118. Pretorius, E. Prevalence of Symptoms, Comorbidities, Fibrin Amyloid Microclots and Platelet Pathology in Individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) / E. Pretorius, C. Venter, G. J. Laubscher [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2022. – Vol. 21. – Iss.1. – P. 148. – DOI: 10.1186/s12933-022-01579-5. – PMID: 35933347; PMCID: PMC9356426.

119. Rajewska-Tabor, J. Protective role of N-acetylcysteine and Sulodexide on endothelial cells exposed on patients' serum after SARS-CoV-2 infection [Электронный ресурс] / J. Rajewska-Tabor, P. Sosińska-Zawierucha, M. Pyda, A. Bręborowicz // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1268016 – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38188630/ (дата обращения: 16.05.2026).

120. Ramacciotti, E. Rivaroxaban Versus no Anticoagulation for Post-discharge Thromboprophylaxis after Hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an Open-label, Multicentre, Randomised, Controlled Trial / E. Ramacciotti, L. Barile Agati, D. Calderaro [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 399. – Iss. 10319. – P. 50–59. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8.

121. Reese, J. T. Generalisable Long COVID Subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER Programmes / J. T. Reese, H. Blau, E. Casiraghi [et al.] // EBioMedicine. – 2023. – Vol. 87. – P. 104413. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104413. – PMID: 36563487; PMCID: PMC9769411.

122. Reyes Gil, M. Correlation of Coagulation Parameters with Clinical Outcomes During the Coronavirus-19 Surge in New York: Observational Cohort [Электронный ресурс] / M. Gil Reyes [et al]. – Frontiers in Physiology. – 2021. – Vol. 12. – P. 618929. – DOI: 10.3389/fphys.2021.618929. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708136/ (дата обращения: 16.05.2026).

123. Richardson, E. Defibrotide: potential for treating endothelial dysfunction related to viral and post-infectious syndromes / E. Richardson, C. Carlo-Stella, R. Jara [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2021. – Vol. 25. – №6. – P. 423–433. – DOI: 10.1080/14728222.2021.1944101.

124. Roberts, L. N. Postdischarge Venous Thromboembolism Following Hospital Admission with COVID-19 / L. N. Roberts, M. B. Whyte, L. Georgiou [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – Iss. 11. – P. 1347–1350. – DOI: 10.1182/blood.2020008086. – PMID: 32746455; PMCID: PMC7483432.

125. Salihi, S. Does COVID-19 infection increase the risk of pulmonary embolism in ambulatory patients with deep vein thrombosis / S. Salihi, B. Perçin, H. I.

Erkengel [et al.] // Vascular. – 2023. – Vol. 31. – №1. – P. 182–188. – DOI: 10.1177/17085381211060983.

126. Sánchez Cánovas, M. Validation of the CoVID-TE model as a tool to predict thrombosis, bleeding, and mortality in the oncology patient with Sars-Cov-2 infection: a study by the SEOM cancer and thrombosis group / M. Sánchez Cánovas, D. Fernández Garay, F. Gómez [et al.] // Clinical and Translational Oncology. – 2024. – Vol. 26. – №1. – P. 171–177. – DOI: 10.1007/s12094-023-03233-2.

127. Seeßle, J. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study / J. Seeßle, T. Waterboer, T. Hippchen [et al.] // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 74. – Iss. 7. – P. 1191–1198. – DOI: 10.1093/cid/ciab611. – PMID: 34223884; PMCID: PMC8394862.

128. Silva Andrade, B. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms [Электронный ресурс] / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, №4. – Art. 700. – DOI: 10.3390/v13040700. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919537/ (дата обращения: 16.05.2026).

129. Simón-Rueda, A. Immune dysregulation and endothelial dysfunction associate with a pro-thrombotic profile in Long COVID / A. Simón-Rueda, C. Sánchez-Menéndez, G. Casado [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2025. — Vol. 16. — P. 1613195. — DOI: 10.3389/fimmu.2025.1613195.

130. Singh, S. J. Respiratory Sequelae of COVID-19: Pulmonary and Extrapulmonary Origins, and Approaches to Clinical Care and Rehabilitation / S. J. Singh, M. M. Baldwin, E. Daynes [et al.] // Lancet Respir Med. – 2023. – Vol. 11. – Iss. 8. – P. 709–725. – DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00159-5. – PMID: 37216955; PMCID: PMC10198676.

131. Son, K. Circulating Anti-Nuclear Autoantibodies In COVID-19 Survivors Predict Long COVID Symptoms / K. Son, R. Jamil, A. Chowdhury [et al.] // Eur Respir J. – 2023. – Vol. 61. – Iss. 1. – P. 2200970. – DOI: 10.1183/13993003.00970-2022. – PMID: 36137590; PMCID: PMC9515477.

132. Sonnweber, T. Cardiopulmonary Recovery after COVID-19: an Observational Prospective Multicentre Trial / T. Sonnweber, S. Sahanic, A. Pizzini [et al.] // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 57. – Iss. 4. – P. 2003481. – DOI: 10.1183/13993003.03481-2020

133. Soriano, J. B. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A Clinical Case Befinition of Post-COVID-19 Condition by a Delphi Consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22. – Iss. 4. – P. 102–107. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

134. South, K. Severity-stratified and longitudinal analysis of VWF/ADAMTS13 imbalance, altered fibrin crosslinking and inhibition of fibrinolysis as contributors to COVID-19 coagulopathy [Электронный ресурс] / K. South, L. Roberts, L. Morris [et al.] // medRxiv. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.08.18.20159608. – URL: https://www.researchgate.net/publication/343806511_Severity-stratified_and_longitudinal_analysis_of_VWFADAMTS13_imbalance_altered_fibrin_crosslinking_and_inhibition_of_fibrinolysis_as_contributors_to_COVID-19_coagulopathy (дата обращения: 16.05.2026).

135. Spyropoulos, A. C. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19 [Электронный ресурс] / A. C. Spyropoulos, W. Ageno, E. S. Barnathan // Lancet. – 2020. – Vol. 395, №10234. – P. e75. – DOI:10.1016/S0140-6736(20)30926-0. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7173816/ (дата обращения: 16.05.2026).

136. Spyropoulos, A. C. Occurrence of Thromboembolic Events and Mortality Among Hospitalized Coronavirus 2019 Patients: Large Observational Cohort Study of Electronic Health Records / A. C. Spyropoulos, J. M. Crawford, Y. C. Chen [et al.] // TH Open. – 2022. – Vol. 6. – Iss. 4. – P. 408–420. – DOI: 10.1055/a-1937-9692. – PMID: 36452205; PMCID: PMC9674436.

137. Strelkova, D. Identification of risk factors and development of a predictive model for bloodstream infection in intensive care unit COVID-19 patients / D. Strelkova, S. Rachina, L. Fedina [et al.] // Journal of Hospital Infection. – 2023. – Vol. 138. – P. 150–157. – DOI: 10.1016/j.jhin.2023.06.026.

138. Sudre, C. H. Attributes and Predictors of Long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // Nat Med. – 2021. – Vol. 27. – P. 626–631. – DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.

139. Sugiyama, A. Natural Course of Post-COVID Symptoms in Adults and Children / A. Sugiyama, T. Takafuta, T. Sato [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14. – Iss. 1. – P. 3884. – DOI: 10.1038/s41598-024-54397-y. – PMID: 38365846; PMCID: PMC10873293.

140. Thompson, E. J. Long COVID Burden and Risk Factors in 10 UK Longitudinal Studies and Electronic Health Records / E. J. Thompson, D. M. Williams, A. J. Walker [et al.] // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – Iss. 1. – P. 3528. – DOI: 10.1038/s41467-022-30836-0.

141. Townsend, L. Prolonged Elevation of D-dimer Levels in Convalescent COVID-19 Patients is Independent of the Acute Phase Response / L. Townsend, H. Fogarty, A. Dyer [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH. – 2021. – Vol. 19. – Iss. 4. – P. 1064–1070. – DOI: 10.1111/jth.15267. – PMID: 33587810; PMCID: PMC8013297.

142. Treatment with Sulodexide Downregulates Biomarkers for Endothelial Dysfunction in Convalescent COVID-19 Patients // Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis. — 2025. — Vol. 31. — P. 10760296241297647.

143. Tsai, J. Incidence of Long COVID and Associated Psychosocial Characteristics in a Large U.S. City / J. Tsai, A. Grace, R. Espinoza [et al.] // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2024. – Vol. 59. – Iss. 4. – P. 611–619. – DOI: 10.1007/s00127-023-02548-3. – PMID: 37606649.

144. Tsampasian, V. Risk Factors Associated with Post-COVID-19 Condition: a Systematic Review and Meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] //JAMA internal medicine. – 2023. – Vol. 183. – Iss.6. – P. 566–580. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.

145. Tu, Y. Post-traumatic stress symptoms in COVID-19 survivors: a self-report and brain imaging follow-up study / Y. Tu, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2021. – Vol. 26. – P. 7475–7480. – DOI: 10.1038/s41380-021-01223-4.

146. Turner, S. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation [Электронный ресурс] / S. Turner, M. A. Khan, D. Putrino [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2024. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10113134/ (дата обращения: 16.05.2026).

147. Vaughn, V. M. Eligibility for Posthospitalization Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients with COVID-19: a Retrospective Cohort Study / V. M. Vaughn, D. Ratz, E. S. McLaughlin [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 11. – Iss. 19. – P. e025914. – DOI: 10.1161/JAHA.122.025914. – PMID: 36073649; PMCID: PMC9673710.

148. Voci, D. Fixed-Dose Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 [Электронный ресурс] / D. Voci, S. Zbinden, E. Micieli [et al.] // Viruses. – 2022. – Vol. 14. – №7. – Art. 1536. – DOI: 10.3390/v14081606. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893672/ (дата обращения: 16.05.2026).

149. Vuimo, T. S. Correction of Anticoagulant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Virus Infection Using a Thrombodynamics Coagulation Assay / T. S. Vuimo, S. V. Tsarenko, E. V. Filimonova [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2022. – Vol. 28. – P. 10760296221142862. – DOI: 10.1177/10760296221142862. – PMID: 36560917; PMCID: PMC9793037.

150. Wang, C. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation / C. Wang, C. Yu, H. Jing [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 861703. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.861703. – PMID: 35449732; PMCID: PMC9016198.

151. Woodrow, M. Systematic Review of the Prevalence of Long COVID / M. Woodrow, C. Carey, N. Ziauddeen [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2023. –Vol. 10. – Iss. 7. – P. ofad233. – DOI: 10.1093/ofid/ofad233. – PMID: 37404951; PMCID: PMC10316694.

152. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance [Электронный ресурс] / World Health Organization. – Geneva, 2021. –

URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1 (дата обращения: 16.05.2026).

153. Wu, M. A. Venous Thromboembolism Management throughout the COVID-19 Era: Addressing Acute and Long-Term Challenges [Электронный ресурс] / M. A. Wu, A. Taino, P. Facchinetti [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – №6. – Art. 1825. – DOI: 10.3390/jcm13061825. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542049/ (дата обращения: 16.05.2026).

154. Xie, Y. Long-term Cardiovascular Outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe [et al.] // Nat Med. – 2022. – Vol. 28. – Iss. 3. – P. 583–590. – DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3. – PMID: 35132265; PMCID: PMC8938267.

155. Xie, Y. Risks and Burdens of Incident Diabetes in Long COVID: a Cohort Study / Y. Xie, Z. Al-Aly // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2022. – Vol. 10. – Iss. 5. – P. 311–321. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4. – PMID: 35325624; PMCID: PMC8937253.

156. Xu, E. Long-term Gastrointestinal Outcomes of COVID-19 / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly // Nat Commun. – 2023. – Vol. 14. – Iss. 1. – P. 983. – DOI: 10.1038/s41467-023-36223-7. – PMID: 36882400; PMCID: PMC9992516.

157. Xu, E. Risks and Burdens of Incident Dyslipidaemia in Long COVID: a Cohort Study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2023. – Vol. 11. – Iss. 2. – P. 120–128. – DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2. – PMID: 36623520; PMCID: PMC9873268.

158. Yin, J. X. Increased Interleukin-6 is Associated with Long COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis / J. X. Yin, Y. L. Agbana, Z. S. Sun [et al.] // Infect Dis Poverty. – Vol. 12. – Iss.1. – P. 43. – DOI:10.1186/s40249-023-01086-z. – PMID: 37095536; PMCID: PMC10123579.

159. Yong, S. J. Inflammatory and Vascular Biomarkers in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of over 20 Biomarkers / S. J. Yong, A. Halim, M. Halim [et al.] // Rev Med Virol. – 2023. – Vol. 33. – Iss. 2. – P. e2424. – DOI: 10.1002/rmv.2424. – PMID: 36708022.

160. Yong, S. J. Long COVID or Post-COVID-19 Syndrome: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments / S. J. Yong // Infectious Diseases (London, England). – 2021. – Vol. 53. – Iss. 10. – P. 737–754. – DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397. – PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.

161. Zuin, M. Incidence of Venous Thromboembolic Events in COVID-19 Patients after Hospital Discharge: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Zuin, M. M. Engelen, S. Barco [et al.] // Thrombosis Research. – 2022. – Vol. 209. – Iss. 94–98. – DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.029. – PMID: 34896917; PMCID: PMC8648604.