

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

©О. О. Шевчук, К. В. Козак, М. М. Корда

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України

**РЕЗЮМЕ.** Вплив ендотеліальної дисфункції на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби не викликає сумнівів. Коморбідна патологія (артеріальна гіпертензія, серцево-судинна патологія та цукровий діабет), в патогенезі якої значну роль відіграє порушення нормального функціонування ендотелію судин, визнана фактором ризику, який асоціювався з тяжким перебігом COVID-19 та летальним наслідком. Незважаючи на інтенсивні дослідження, зумовлені пандемією SARS-CoV-2, питання ролі ендотеліальної дисфункції та запалення низької інтенсивності у патогенезі ускладнень та перебігу відновного періоду після перенесеного захворювання все ще залишаються недостатньо дослідженими. Це особливо важливо ще й тому, що вхідні ворота для вірусу – рецептори АПФ2 – експресовані в ендотелії й різко зростають ризик та частота розвитку тромботичних ускладнень.

**Мета** роботи – оцінити зміни біомаркерів ендотеліальної дисфункції, які регулюють систему гемостазу, в пацієнтів у постковідному періоді.

**Матеріал і методи.** До дослідження був залучений 191 пацієнт у період 1–90 днів після останнього негативного ПЛР-тесту, з них 58 (30,37 %) чоловіків та 133 (69,63 %) жінок віком від 18 до 80 років. Середній вік склав  $(49,76 \pm 13,38)$  років. Залежно від тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби пацієнтів було поділено наступним чином: група пацієнтів із легким перебігом (HQM), хворі середньої тяжкості (HMO), киснезалежні пацієнти (HSV) та критичні хворі (HCR). Для обстеження пацієнтів застосовували загальноклінічні методи та аналіз доступної медичної документації. За допомогою імуноензимного аналізу із використанням стандартних наборів ELISA визначали рівні фактора фон Віллебранда (vWF), інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), тканинного активатора плазміногену (tPA) та високочутливого С-реактивного білка СРБ (hsCRP) у залучених пацієнтів.

**Результати.** Було залучено пацієнтів груп HQM  $n=79$  або 41,4 %; HMO –  $n=74$  або 38,7 %; HSV –  $n=25$  або 13,1 %; критичних хворих HCR –  $n=13$  або 6,8 %. Середній вік обстежених достовірно різнився – наймолодшими були пацієнти у групі HQM  $(43,84 \pm 13,08)$  років, кількість пацієнтів старших 65 років – 5 із 79). Зі зростанням тяжкості захворювання зростала і кількість пацієнтів віком старших 65 років. Після аналізу отриманих даних усіх пацієнтів поділили на групи високого (HRG,  $n=163$ ) та низького ризику (NRG,  $n=28$ ). Результати проведеного нами дослідження вказують, що протягом трьох місяців реконвалесцентного періоду зберігаються глибокі розлади системи гемостазу, регуляції судинного тону та ознаки хронічного запального процесу. Про це свідчить стійке підвищення біомаркерів, які засвідчують протромботичні зміни. Рівні tPA, vWF та PAI-1 у тяжких та критичних пацієнтів групи високого ризику чітко корелювали з тяжкістю перенесеного COVID-19 та наявністю коморбідної патології – надмірної маси тіла та ожиріння, артеріальної гіпертензії та серцево-судинної патології, незалежно від статі. Також протягом трьох місяців після одужання залишався підвищеним рівень hsCRP.

**Висновки.** Достовірні відхилення та розлади регуляції показників ендотеліальної дисфункції, які засвідчують протромботичні зміни, зберігаються протягом 90 днів після останнього негативного ПЛР-тесту. Пригнічення антикоагулянтних властивостей ендотелію, що призводить до розвитку протромботичного стану, було найбільше вираженим у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** коронавірусна хвороба; постковідний період; система гемостазу; ендотеліальна дисфункція; фактор фон Віллебранда (vWF); тканинний активатор плазміногену (t-PA); інгібітор активатора плазміногену (PAI-1); високочутливий С-реактивний білок СРБ (hsCRP).

**Вступ.** Пандемія коронавірусної інфекції, яку спричинив вірус SARS-CoV-2, про походження якого й досі тривають запеклі суперечки, забрала життя більше 7 мільйонів людей, а кількість зареєстрованих випадків захворювання сягнула 704 мільйонів загалом у світі (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). На сьогодні, хоча статус пандемії COVID-19 уже скасовано, за різними даними, близько 400 мільйонів осіб страждають на постковідний синдром (тривалий COVID, Long COVID або Post Acute Sequelae of SARS CoV 2, PASC). За приблизними оцінками американських експертів, його щорічний економічний вплив складає 1 трильон

доларів США, що еквівалентно приблизно 1 % світової економіки [1].

І хоча на сьогодні уже доволі багато наукової інформації, опублікованих статей та результатів клінічних досліджень з різних країн світу, все ще залишаються недостатньо дослідженими питання ролі ендотеліальної дисфункції та запалення низької інтенсивності у патогенезі ускладнень та перебігу відновного періоду після перенесеного COVID-19 [2, 3]. Ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ2) є основними вхідними воротами для проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм і він також експресований на ендотеліоцитах. Хво-

роба передусім уражає легені, викликаючи інтерстиціальний пневмоніт та тяжкий синдром гострого респіраторного дистресу (ГРДС), однак у патологічний процес також втягуються інші органи та тканини, і клінічні прояви COVID-19 у більшості випадків зумовлені патологічними змінами судинної системи. Повідомлення про тромбози та коагулопатії, розвиток тромбофілії на тлі коронавірусної хвороби з'явилися буквально відразу після початку пандемії, а підвищений рівень D-димеру став одним із біомаркерів підвищеного ризику розвитку ускладнень, які асоціювалися із летальністю [4–8]. Перебіг коронавірусної хвороби може ускладнюватися прогресуванням тромбозів, розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) та приєднанням цитокінового шторму [9–11]. Частота COVID-19, ускладненого ДВЗ-синдромом, становила 0,6 % для тих, хто живив, і 71,4 % – для померлих [5, 12].

Станом на сьогодні описано ряд демографічних, клінічних, імунологічних, гематологічних, біохімічних та рентгенологічних даних, які можуть бути корисними для клініциста для прогнозування тяжкості та летальності від COVID-19. За даними літератури, перебіг коронавірусної хвороби обтяжують такі фактори: вік понад 65 років, наявність супутньої патології, гіпоксія, обширне ураження легень (за даними КТ) та різноманітні відхилення лабораторних і біохімічних маркерів ураження органів-мішеней [13–16]. Найбільш обґрунтованим та підтвердженим патогенетичним механізмом розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на COVID-19 є наявність тривалої ендотеліальної дисфункції, спровокованої високоінтенсивним запаленням та порушеннями системи гемостазу [17].

За даними Американської агенції контролю захворювань (CDC), серед пацієнтів, які були госпіталізовані внаслідок розвитку ускладнень коронавірусної хвороби (потребували інвазивної вентиляції або померли), 78 % мали ожиріння або надлишкову масу тіла. Відомо, що ендотеліальна дисфункція характерна для ожиріння незалежно від наявності супутніх серцево-судинних ризиків [13, 18]. Більше того, у пацієнтів з метаболічними розладами та серцево-судинною патологією підвищений індекс маси тіла достовірно та незалежно від інших факторів ризику асоціювався з розладами ендотеліальної вазодилатації [19].

Участь у регуляції згортання крові беруть багато факторів. Серед них фактор фон Віллебранда (vWF) – мультимерний глікопротеїн з періодом напіврозпаду 16 год, який створює так звані «містки» через тромбоцитарний глікопротеїн Ib-IX-V (GPIb) між тромбоцитами та субендотеліальним колагеном судинної стінки і здатний активувати тромбоцити, що призводить до їхньої агрегації [20, 21].

Тканинний активатор плазміногену (t-PA) – фібринозалежний фермент, який опосередковано впливає на перетворення фібриногену в фібрин, розщеплюючи пептидний зв'язок плазміногену [22, 23]. Тканинний активатор плазміногену запобігає зв'язуванню тромбоцитів та пригнічує ініціацію каскаду згортання крові [24]. При дисфункції ендотеліальні клітини починають секретувати у підвищеній кількості інгібітор активатора плазміногену (PAI) – білок, який обмежує фібриноліз та пригнічує виділення t-PA, сприяє адгезії та міграції клітин. Унаслідок цього профібринолітичні функції ендотелію переходять в антифібринолітичні. Було продемонстровано чітку залежність підвищення PAI-1 внаслідок збільшення ІЛ-6, що свідчить про вплив прозапального стану на цей показник [25]. Крім цього, PAI-1 знижує активність ендотеліальної NO синтази (eNOS), що безпосередньо і прямо призводить до зниження рівня оксиду азоту та посилює ендотеліальну дисфункцію.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у процесах згортання крові і є потреба в детальному вивченні цих взаємопов'язаних процесів у світлі найчастішої коморбідності, що обтяжує перебіг коронавірусної хвороби, а особливо у світлі потреби в інтенсивній вакцинації від SARS-CoV-2.

**Мета** роботи – встановлення особливостей перебігу періоду реконвалесценції 1–90 днів у осіб, які перехворіли на COVID-19 різного ступеня тяжкості, шляхом дослідження біомаркерів згортання крові і ендотеліальної дисфункції.

**Матеріал і методи дослідження.** Робота виконана на базі Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за сприяння Тернопільського міського комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги» (ТМКЗ «ЦПМСД»). Усі дослідження проводили з дотриманням принципів біоетики. Протоколи досліджень і їх результати затверджені відповідними рішеннями Комісії з біоетики ТНМУ – протокол № 60 від 01.09.2020 року.

До дослідження залучали пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, через 1–90 днів після останнього негативного ПЛР тесту до SARS-CoV-2, які на момент обстеження були серопозитивними. Здійснювали забір зразків крові, функціональне дослідження стану серцево-судинної системи та судин, анкетування, аналіз доступної медичної документації. Усі пацієнти підписували поінформовану згоду на участь у дослідженні (один із критеріїв включення у дослідження). Критерії включення – лабораторно підтверджена за допомогою ПЛР коронавірусна інфекція, наявність необхідної медичної документації та поінформована згода на участь у дослідженні.

Відповідно до тяжкості перебігу коронавірусної інфекції перехворілих було поділено на такі групи:

1) особи з легкою формою захворювання, що лікувалися вдома (HQM, Home Quarantined with Mild symptoms);

2) особи середньої тяжкості, котрі були госпіталізовані, проте не потребували оксигенотерапії (НМО, Hospitalized with MOderate severity);

3) особи з тяжким перебігом хвороби, котрі потребували оксигенотерапії (HSV, Hospitalized oxxygen-dependent with SeVere symptoms);

4) особи з критичною формою хвороби, що перебували у реанімації на ШВЛ (HCR, Hospitalized CRITICAL patients in artificial ventilation in intensive care units, ICUs).

Встановлення діагнозів здійснювали відповідно до актуальних клінічних настанов.

Для обстеження пацієнтів застосовували загальноклінічні методи (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, антропометрія, визначення артеріального тиску методом разових вимірювань) та аналіз доступної медичної документації. На момент забору крові пацієнти вже одужали від COVID-19 і були серопозитивними та ПЛР-негативними у проміжку часу від 1 до 90 днів.

Окрім аналізу медичної документації та даних інструментальних досліджень, за допомогою імуноензимного аналізу визначали рівні фактора фон Віллебранда (vWF), інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), тканинного активатора плазміногену (tPA) та високочутливого С-реактивного білка СРБ (hsCRP) у залучених пацієнтів.

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Для аналізу застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали середнє арифметичне, медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних – частоту і частку у %), графічні методи, методи інтервального оцінювання (довірчі інтервали (ДІ) для середніх арифметичних або медіан, залежно від узгодженості даних з нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро – Вілка або Комогорова – Смірнова (у разі неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка через великий розмір вибірки). Дані клінічних досліджень піддавали статистичній обробці в програмі SPSS 19. Достовірність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою критерію рангових сум Вілкоксона, Kruskal Wallis test та критерію Манна – Уїтні. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** До дослідження був залучений 191 пацієнт закладів первинної медико-санітарної допомоги Тернопільської області та міста Тернополя у постковідному періоді реконвалесценції, з них 58 (30,37 %) чоловіків та 133 (69,63 %) жінки віком від 18 до 80 років. Середній вік склав  $(49,76 \pm 13,38)$  років.

У часовій шкалі пацієнти, в яких останній негативний ПЛР-тест до SARS-CoV-2 був у проміжку 1–30 днів –  $n=71$  (37,17 %), 31–60 днів –  $n=59$  (30,89 %) та 61–90 днів –  $n=61$  (31,94 %). Залежно від тяжкості перенесеної коронавірусної хвороби пацієнтів було поділено наступним чином: група HQM – Home Quarantined with Mild symptoms –  $n=79$  або 41,4 %; НМО –  $n=74$  або 38,7 %; HSV –  $n=25$  або 13,1 %; та критичні хворі HCR –  $n=13$  або 6,8 %.

Середній вік обстежених достовірно різнився в межах груп порівняння – наймолодшими були пацієнти у групі HQM ( $43,84 \pm 13,08$ ) років, кількість пацієнтів старших 65 років – 5 із 79). Зі зростанням тяжкості захворювання зростала і кількість пацієнтів віком старше 65 років. Статевих відмінностей між групами із різним перебігом інфекції SARS-CoV-2 не виявлено ( $\chi^2=6,06$ ,  $p=0,109$ ). Ожиріння (відповідно до загальноприйнятої методики розрахунку індексу маси тіла, ІМТ) діагностовано у 76,92 % пацієнтів із критичним перебігом COVID-19, водночас серед пацієнтів із легким перебігом COVID-19 частота ожиріння була втричі нижчою і складала 25,32 % ( $p < 0,05$ ). Середні значення індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із легким перебігом COVID-19 у досліджуваній когорті відповідали референтним значенням надмірної маси тіла ( $27,18 \pm 6,31$  кг/м<sup>2</sup>), однак були достовірно нижчими, порівняно із пацієнтами з тяжким перебігом COVID-19 (НМО, HSV, HCR), у яких значення ІМТ відповідали критеріям ожиріння (рис. 1).

Артеріальну гіпертензію мали 83 (43,45 %) особи, серцево-судинні захворювання – 81 (42,40 %) особа, цукровий діабет – 20 (10,47 %) осіб, хронічні захворювання дихальної системи – 18 (9,42 %) осіб, ревматоїдний артрит – 11 (5,76 %) осіб залученої когорти. Для групи пацієнтів HCR з критичними симптомами характерною була наявність серцево-судинної патології у 76,92 % випадках, натомість для групи HQM лише у чверті пацієнтів реєстрували серцево-судинні захворювання. Слід виокремити достовірне зростання частоти артеріальної гіпертензії у групах пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції ( $p < 0,05$ ). За результатами дослідження з'ясовано, що тяжкий та критичний перебіг COVID-19 достовірно частіше асоціюється із наявністю цукрового діабету 1-го та 2-го типів, порівняно з пацієнтами із легким перебігом – 20,00 %, 30,77 % та 2,53 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Водночас не встановлено достовірної від-

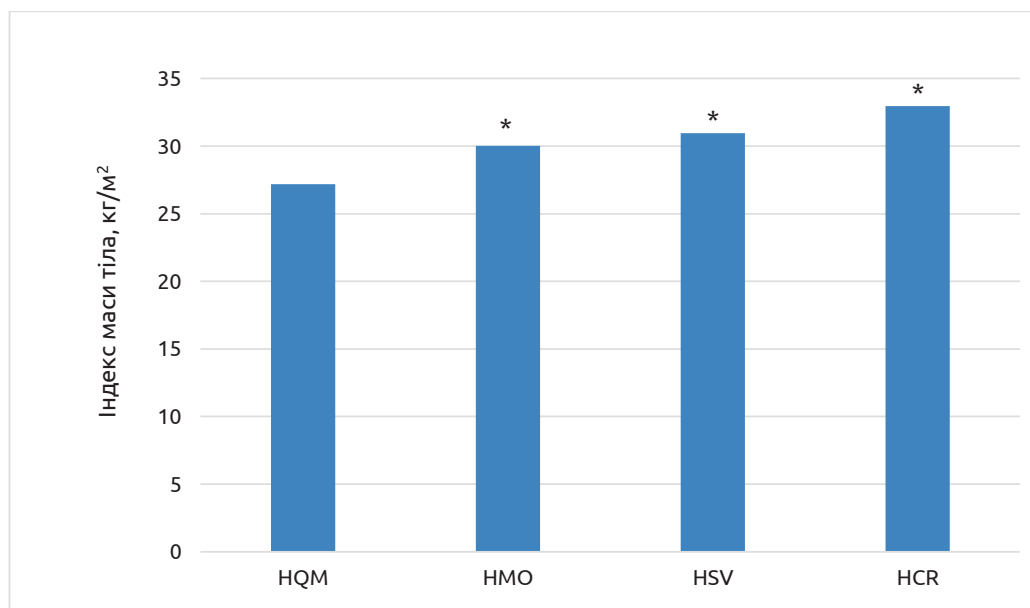


Рис. 1. Середні значення індексу маси тіла пацієнтів, які перенесли COVID-19 різного ступеня тяжкості.

Примітки. Значення індексу маси тіла (ІМТ) вказане як середнє значення. ІМТ розраховували за формулою: маса тіла (у кг) поділена на зріст (у м), піднесена до квадрату.

\* – значення достовірно відрізняються від значень групи пацієнтів з легким перебігом захворювання, HQM ( $p < 0,05$ ).

мінності у частоті реєстрації патології дихальної системи та ревматоїдного артриту в пацієнтів із різною тяжкістю перебігу інфекції SARS-Co-V-2.

Результати дослідження засвідчили достовірну асоціацію тяжкості коронавірусної хвороби із наявністю супутньої патології – надмірної маси тіла / ожиріння, серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, а також з віком пацієнта (старші 65 років). Враховуючи отримані дані та системне ретроспективне дослідження факторів, які впливають на тяжкість перебігу та

відновного періоду пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, порівняльний аналіз зі світовими даними, ми можемо поділити групи пацієнтів, які було залучено до дослідження, на групу високого ризику (HRG,  $n=163$ ) та групу пацієнтів без наявних факторів ризику (NRG,  $n=28$ ). Аналіз перебігу COVID-19 залежно від належності до груп ризику засвідчив достовірно вищу частоту тяжких та критичних випадків серед пацієнтів групи HRG ( $\chi^2=23,41$ ;  $p < 0,001$ ). Характеристика пацієнтів у групах залежно від віку та маси тіла наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика досліджуваних пацієнтів після COVID-19 у групі високого ризику (HRG) і групі без наявних факторів ризику (NRG) залежно від статі, віку та ІМТ

Показник	HRG			NRG		
	Ч	Ж	Разом	Ч	Ж	Разом
Стать, n (%)	51 (31,29)	112 (68,71)	-	7 (25)	21 (75)	-
Вік, роки	55,73±11,02	51,26±11,90	52,66*±11,78	27,43±8,44	34,71±8,63	32,89±9,02
ІМТ, кг/м²	30,13±3,63	30,42±5,95	30,33*±5,33	21,96±2,01	22,72±1,91	22,53±1,93

Примітка \* – статистично значущий результат. Ч – чоловіки, Ж – жінки, ІМТ – індекс маси тіла.

Середній вік пацієнтів з легким перебігом у групі високого ризику складав (48,21±11,93) років, а для критичних хворих – (58,46±10,70) років. Водночас, ми не знайшли статевих відмінностей ( $p=0,222$ ), що може пояснюватися невеликим числом залучених пацієнтів. Також у групі високого ризику не спостерігалось статистично значущої різниці показника ІМТ. При цьому середні значення відповідали ознакам надмірної маси

тіла та ожиріння. Лише 22 пацієнти із 163 мали нормальну масу тіла, і половина з них – у групі HQM, у тих, хто мав легкий перебіг і лікувався амбулаторно. Артеріальна гіпертензія та серцево-судинна патологія були діагновані у 83 (50,92 %) пацієнтів.

За допомогою імуноензимного аналізу було визначено показники, які дозволяють оцінити антифібринолітичні властивості ендотелію у паці-



ентів, які перенесли коронавірусну хворобу у період до 3 місяців після останнього негативного ПЛР-тесту. Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) – один із надійних біомаркерів наявності хронічного запалення, який часто застосовують і при гострій коронавірусній інфекції, і при постковідному синдромі [26–28]. Також це показник наявного пошкодження тканин [29].

Концентрація фактору фон Віллебранда (vWF) та інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) була достовірно вищою у пацієнтів групи високого ризику, порівняно з пацієнтами групи без ризику. Концентрація тканинного активатора плазміногену (tPA) також залишалася підвищеною у групі пацієнтів високого ризику. Щодо рівня hsCRP, то можемо спостерігати стійке підвищення практично вдвічі (табл. 2).

Таблиця 2. Рівні фактора фон Віллебранда (vWF), інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), тканинного активатора плазміногену (tPA) та високочутливого СРБ (hsCRP) у пацієнтів групи без ризику (NRG), групи високого ризику (HRG) та контрольної групи

Група	vWF, нг/мл	PAI-1, нг/мл	tPA, нг/мл	hsCRP, нг/мл
NRG	8,79 (7,06; 10,79)	0,24 (0,19; 0,30)	24,17 (18,39; 32,59)	138,35 (85,16; 223,10)
HRG	11,25 (9,23; 14,40)	0,35 (0,23; 0,50)	31,78 (22,14; 43,20)	323,60 (166,80; 786,50)
H, p	H=22,58; p<0,001*	H=15,38; p<0,001*	H=19,70; p<0,008*	H=29,21; p<0,001*
p	p<0,001*	p=0,012*	p=0,018*	p<0,001*

Примітка. \* – статистично значущий результат.

За даними дослідження, проведеного у Мексиці серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, зміни у біомаркерах запалення та коагуляції корелювали із гіршим прогнозом. Аналіз таких показників як D-димер, інтерлейкін 6, інтерлейкін 8, PAI-1, Р-селектин і vWF показав, що концентрації D-димеру і PAI-1 були значно підвищені у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, так само як і рівень vWF [30]. Концентрації всіх протромботичних біомаркерів у плазмі крові були значно вищими у пацієнтів із летальним наслідком [30]. Такі ж результати підтвердила група дослідників з Медичного центру Ірвінга Університету Колумбії (Columbia University Irving Medical Center, New York) [31].

Отримані нами дані свідчать про те, що підвищений рівень вказаних показників зберігається і у період реконвалесценції, тобто глибокі розлади коагуляції зберігаються тривалий час після перенесеного COVID-19. Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень García-Lagga-goiti N. et al. [32]. Ми не виявили статевих відмінностей усередині груп у показниках залежно від тяжкості чи групи ризику.

У групі високого ризику показники vWF були достовірно вищими і серед чоловіків (11,56 (10,00; 15,12) vs 10,11 (7,11; 11,23) нг/мл) і серед жінок (11,23 (9,20; 14,05) vs 8,11 (7,01; 10,34) нг/мл), порівняно з групою пацієнтів без ризику.

Водночас щодо концентрації PAI-1, то вона була вищою лише у жінок групи високого ризику – 0,37 (0,25; 0,50) vs 0,25 (0,20; 0,29) нг/мл, а рівень tPA – лише у чоловіків – 33,32 (25,45; 47,26) vs 19,68 (13,24; 24,78), порівняно з групою пацієнтів без ри-

зику. Оскільки серед когорти залучених пацієнтів переважають жінки, для формування остаточних висновків необхідне проведення більш масштабних клінічних досліджень.

Показник запалення аналогічно був вищий у групі високого ризику як у чоловіків (261,10 (147,10; 746,70) vs 95,65 (36,15; 131,20) нг/мл), так і у жінок (357,00 (169,05; 789,80) vs 150,80 (103,80; 226,40)), порівняно з групою пацієнтів без наявних факторів ризику. Це свідчить про те, що протягом трьох місяців після перенесеного COVID-19 зберігаються ознаки персистентного запального процесу. Відомо, що наявність останнього обтяжує перебіг найпоширеніших коморбідних супутніх захворювань, які присутні у пацієнтів групи високого ризику, а отже зростає ймовірність розвитку ускладнень.

Значно вищі концентрації vWF у групі пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, в тому числі у померлих, були зафіксовані групою дослідників [30]. Однак, як бачимо, ця небезпечна тенденція зберігається і в період реконвалесценції. Фактор фон Віллебранда відіграє ключову роль у опосередкуванні адгезії та агрегації тромбоцитів, особливо за наявності його у високих концентраціях, адже це посилює його спонтанну взаємодію з циркулюючими тромбоцитами та пошкодженням ендотелієм, що призводить до протромботичного стану.

Пошкодження ендотелію також сприяє вивільненню PAI-1. Підвищені рівні інгібітора активатора плазміногену пов'язані з активацією тромбоцитів і пригніченням активності активатора плазміногену урокінази в бронхоальвеолярній рідині. Важливо, що гіпофібринолітичний стан і підвищення PAI-1 спостерігалися під час епідемії SARS-CoV у

2002 році [33]. Дослідники виявили, що персистенція фібрину була опосередкована надмірною експресією PAI-1. Ці дослідження вказують на його важливу роль у патогенезі COVID-19 і припускають, що це ключовий білок, що сприяє аномальному відкладанню фібрину в альвеолярному просторі.

Високий рівень hsCRP у тяжких та критичних пацієнтів у групі високого ризику перевищував відповідний показник у 3,3 раза, порівняно з групою без ризику.

**Висновки.** У пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, особливо у тяжкій формі та при наявності факторів ризику, протягом трьох місяців після останнього негативного ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 спостерігаються глибокі розлади системи гемостазу, хронічне запалення та ознаки вираженої ендотеліальної дисфункції. Ми спостерігаємо достовірні відхилення та розлади регуляції показників ендотеліальної дисфункції, які засвідчують протромботичні зміни – тканинний активатор плазміногену (tPA), та антагоністи – фактор фон Віллебранда (vWF) й інгібітор тканинного активатора плазміногену (PAI-1). Пригнічення антикоагулянтних властивостей ендотелію, що призводить до розвитку протромботичного стану, було найбільше виражене у пацієнтів із тяжчим перебігом коронавірусної хвороби. Про це свідчить той факт, що і після останнього негативного ПЛР спостерігаються достовірно вищі концентрації фактора фон Віллебранда (vWF) та інгібітора активатора плазміногену (PAI-1). При цьому слід зазначити, що при аналізі вищеописаних показників ми не спостерігали тенденції до їх нормалізації, концентрація залиша-

лася стало вищою протягом 90 днів. Що цікаво, рівень тканинного активатора плазміногену також залишався підвищеним (особливо у критичних пацієнтів), що свідчить про глибокі розлади системи фібринолізу.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження засвідчили високу поширеність передтромботичного стану у пацієнтів з коморбідністю та старших 65 років після перенесеної коронавірусної інфекції. Впровадження в клінічну практику рутинного визначення біомаркерів ендотеліальної дисфункції, які відповідають за регуляцію гемостазу, може слугувати діагностичним інструментом для запобігання розвитку тромботичних подій, пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2. Однак потрібні більш масштабні дослідження для обґрунтування вибору оптимальної медичної технології на основі показника ефективності витрат.

**Джерела фінансування.** Дослідження здійснювалося за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України у рамках виконання наукового дослідження і розробки «Вплив природної та штучної імунізації антигенами SARS-CoV-2 на стан системи гемостазу» конкурсу «Наука для безпеки і сталого розвитку України». Частина дослідних зразків було зібрано при виконанні досліджень за фінансової підтримки RECOOP HST Association, RECOOP # 023 та # 024 Senior Scientists Grants. Висловлюємо вдячність за сприяння Тернопільському міському комунальному закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги» (ТМКЗ «ЦПМСД»).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Long COVID science, research and policy / Z. Al-Aly, H. Davis, L. McCorkell [et al.] // Nat. Med. – 2024. – No. 30. – P. 2148–2164. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>.
2. Marchetti M. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure / M. Marchetti // Ann Hematol. – 2020. – No. 99. – P. 1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04138-8>.
3. Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms / B. S. Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.] // Viruses. – 2021. – No. 13. – P. 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
4. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – No. 395. – P. 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
5. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – No. 18. – P. 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
6. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – No. 94. – P. 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
7. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – No. 46. – P. 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
8. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – No. 395. – P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

9. Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study / A. Tufa, T. H. Gebremariam, T. Manyazewal [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – No. 13. – P. 964179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964179>.
10. Mangalmurti N. Cytokine Storms: Understanding COVID-19 / N. Mangalmurti, C. A. Hunter // *Immunity.* – 2020. – No. 53. – P. 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>.
11. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using  $\alpha$ -1 adrenergic receptor antagonists / M. F. Konig, M. A. Powell, V. Staedtke [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No. 7. – P. 3345–3347. <https://doi.org/10.1172/jci139642>.
12. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT) / M. Marietta, W. Ageno, A. Artoni [et al.] // *Blood Transfus.* – 2020. – No. 18. – P. 167–169. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>.
13. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) / Y. Zhou, J. Chi, W. Lv [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2020. – No. 37. – P. e3377. <https://doi.org/10.1002/DMRR.3377>.
14. Obesity and covid-19: Molecular mechanisms linking both pandemics / A. Ritter, N. N. Kreis, F. Louwen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – No. 21. – P. 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>.
15. Diabetic kidney disease and COVID-19: The crash of two pandemics / L. D'Marco, M. J. Puchades, M. Romero-Parra [et al.] // *Front. Med.* – 2020. – No. 7. – P. 199. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00199>.
16. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. J. Guzik, S. A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – No. 116. – P. 1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
17. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? / S. Del Turco, A. Vianello, R. Ragusa [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – No. 196. – P. 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>.
18. Mengozzi A. Obesity-Related Endothelial Dysfunction: moving from classical to emerging mechanisms / A. Mengozzi, S. Masi, A. Virdis // *Endocr. Metab. Sci.* – 2020. – No. 1. – P. 100063. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100063>.
19. Body mass index is associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with treated metabolic risk factors and suspected coronary artery disease / D. J. van der Heijden, M. A. H. van Leeuwen, G. N. Janssens [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, No. 9. – P. e006082. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006082>.
20. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives / M. Wang, H. Hao, N. J. Leeper [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2018. – No. 38. – P. e90–95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>.
21. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes / C. Grobler, S. C. Maphumulo, L. M. Grobbelaar [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – No. 21. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>.
22. Van Hinsbergh V. W. M. Endothelium – Role in regulation of coagulation and inflammation / V. W. M. Van Hinsbergh // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – No. 34. – P. 93–106. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0285-5>.
23. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells / H. Nishimura, H. Tsuji, H. Masuda [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1997. – No. 77. – P. 1189–1195. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656136>.
24. Page A. V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases / A. V. Page, W. Conrad Liles, W. C. Liles // *Virulence.* – 2013. – No. 4. – P. 507–516. <https://doi.org/10.4161/viru.24530>.
25. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review / L. Ghosn, A. Chaimani, T. Evrenoglou, M. Davidson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 3, No. 3. – P. CD013881. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.
26. Libby P. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease / P. Libby, T. Lüscher // *Eur. Heart J.* – 2020. – No. 41. – P. 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
27. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study / M. Maamar, A. Artime, E. Pariente [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2022. – Vol. 38, No. 6. – P. 901–909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>.
28. 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. – No. 33. – P. e2424. <https://doi.org/10.1002/RMV.2424>.
29. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event / C. M. C. Monteiro, L. F. Pinheiro, M. C. Izar [et al.] // *Brazilian J. Med. Biol. Res.* – 2010. – No. 43. – P. 297–302. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010005000008>.
30. Inflammatory and prothrombotic biomarkers associated with the severity of COVID-19 infection / S. Lopez-Castaneda, N. García-Larragoiti, A. Cano-Mendez [et al.] // *Clin. Appl. Thromb.* – 2021. – No. 27. – P. 1076029621999099. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>.
31. Plasma biomarkers associated with survival and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients / D. Cabrera-Garcia, A. Miltiades, P. Yim [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2022. – No. 116. – P. 937–946. <https://doi.org/10.1007/S12185-022-03437-2>.
32. Inflammatory and prothrombotic biomarkers contribute to the persistence of sequelae in recovered COVID-19 patients / N. García-Larragoiti, A. Cano-Mendez, Y. Jimenez-Vega [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – No. 24. – P. 17468. <https://doi.org/10.3390/ijms242417468>.
33. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury / L. E. Gralinski, A. Bankhead, S. Jeng [et al.] // *MBio.* – 2013. – No. 4. – P. e00271-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00271-13>.

## REFERENCES

1. Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L., Soares, L., Wulf-Hanson, S., Iwasaki, A., & Topol, E. J. (2024). Long COVID science, research and policy. *Nature Medicine* 2024 30:8, 30(8), 2148-2164. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
2. Marchetti, M. (2020). COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Annals of Hematology*, 99, 1701-1707. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04138-8>
3. Andrade, B.S., Siqueira, S., de Assis Soares, W.R., de Souza Rangel, F., Santos, N.O., Dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K.J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
4. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
6. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
7. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 5, pp. 846-848). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
8. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
9. Tufa, A., Gebremariam, T.H., Manyazewal, T., Getinet, T., Webb, D.L., Hellström, P.M., & Genet, S. (2022). Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study. *Frontiers in Immunology*, 13, 964179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964179>
10. Mangalmurti, N., & Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
11. König, M.F., Powell, M.A., Staedtke, V., Bai, R.-Y., Thomas, D.L., Fischer, N.M., Huq, S., Khalafallah, A.M., Koennecke, A., Xiong, R., Mensh, B., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Vogelstein, J.T., Athey, S., Zhou, S., & Bettgeowda, C. (2020). Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using  $\alpha$ -1 adrenergic receptor antagonists. *Journal of Clinical Investigation*, 130(7). <https://doi.org/10.1172/jci139642>
12. Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R., & Tripodi, A. (2020). COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfusion*, 18(3), 167-169. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>
13. Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. (2020). Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(2), e3377. <https://doi.org/10.1002/DMRR.3377>
14. Ritter, A., Kreis, N. N., Louwen, F., & Yuan, J. (2020). Obesity and covid-19: Molecular mechanisms linking both pandemics. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 1-28. <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>
15. D'Marco, L., Puchades, M.J., Romero-Parra, M., & Gorris, J.L. (2020). Diabetic Kidney Disease and COVID-19: The Crash of Two Pandemics. *Frontiers in Medicine*, 7, 199. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00199>
16. Guzik, T.J., Mohiddin, S.A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F.M., Madhur, M.S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S.A., Marian, A.J., Nosalski, R., Murray, E.C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R.M., Kreutz, R., Dao, W.W., ... McInnes, I.B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*, 116(10), 1666-1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
17. Del Turco, S., Vianello, A., Ragusa, R., Caselli, C., & Basta, G. (2020). COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thrombosis Research*, 196, 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>
18. Mengozzi, A., Masi, S., & Virdis, A. (2020). Obesity-Related Endothelial Dysfunction: moving from classical to emerging mechanisms. *Endocrine and Metabolic Science*, 1(3-4), 100063. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100063>
19. van der Heijden, D.J., van Leeuwen, M.A.H., Janssens, G.N., Lenzen, M.J., van de Ven, P.M., Eringa, E.C., & van Royen, N. (2017). Body mass index is associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with treated metabolic risk factors and suspected coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 6(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006082>
20. Wang, M., Hao, H., Leeper, N. J., & Zhu, L. (2018). Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(6), e90-e95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>
21. Grobler, C., Maphumulo, S.C., Grobbelaar, L.M., Bredenkamp, J.C., Laubscher, G.J., Lourens, P.J., Steenkamp, J., Kell, D.B., & Pretorius, E. (2020). Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 1-25. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
22. Van Hinsbergh, V.W.M. (2012). Endothelium - Role in regulation of coagulation and inflammation. *Seminars in Immunopathology*, 34(1), 93-106. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0285-5>
23. Nishimura, H., Tsuji, H., Masuda, H., Nakagawa, K., Nakahara, Y., Kitamura, H., Kasahara, T., Sugano, T., Yoshi-



- zumi, M., Sawada, S., & Nakagawa, M. (1997). Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thrombosis and Haemostasis*, 77(6), 1189-1195. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656136>
24. Page, A.V., Conrad Liles, W., & Liles, W.C. (2013). Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*, 4(6), 507-516. <https://doi.org/10.4161/viru.24530>
25. Ghosn, L., Chaimani, A., Evrenoglou, T., Davidson, M., Graña, C., Schmucker, C., Bollig, C., Henschke, N., Squassero, Y., Nejstgaard, C.H., Menon, S., Nguyen, T. Van, Ferrand, G., Kapp, P., Riveros, C., Ávila, C., Devane, D., Meerpohl, J.J., Rada, G., ... Boutron, I. (2021). Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
26. Libby, P., & Lüscher, T. (2020). COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*, 41(32), 3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
27. Maamar, M., Artime, A., Pariente, E., Fierro, P., Ruiz, Y., Gutiérrez, S., Tobalina, M., Díaz-Salazar, S., Ramos, C., Olmos, J. M., & Hernández, J. L. (2022). Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Current Medical Research and Opinion*, 38(6), 1. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>
28. Yong, S.J., Halim, A., Halim, M., Liu, S., Aljeldah, M., Al Shammari, B.R., Alwarthan, S., Alhajri, M., Alawfi, A., Alshengeti, A., Khamis, F., Alsaman, J., Alshukairi, A.N., Abukhamis, N.A., Almaghrabi, F.S., Almuthree, S.A., Alsulaiman, A.M., Alshehail, B.M., Alfaraj, A.H., ... Rabaan, A.A. (2023). Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Reviews in Medical Virology*, 33(2), e2424. <https://doi.org/10.1002/RMV.2424>
29. Monteiro, C.M.C., Pinheiro, L.F., Izar, M.C., Barros, S.W., Vasco, M.B., Fischer, S.M., Pova, R.M., Brandão, S.A., Santos, A.O., Oliveira, L., Carvalho, A.C., & Fonseca, F.A.H. (2010). Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43(3), 297-302. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010005000008>
30. Lopez-Castaneda, S., García-Larragoiti, N., Cano-Mendez, A., Blancas-Ayala, K., Damian-Vázquez, G., Perez-Medina, A.I., Chora-Hernández, L.D., Arean-Martínez, C., & Viveros-Sandoval, M.E. (2021). Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 1076029621999099. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>
31. Cabrera-García, D., Miltiades, A., Yim, P., Parsons, S., Elisman, K., Mansouri, M.T., Wagener, G., & Harrison, N.L. (2022). Plasma biomarkers associated with survival and thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *International Journal of Hematology*, 116(6), 937-946. <https://doi.org/10.1007/S12185-022-03437-2>
32. García-Larragoiti, N., Cano-Mendez, A., Jimenez-Vega, Y., Trujillo, M., Guzman-Cancino, P., Ambriz-Murillo, Y., & Viveros-Sandoval, M.E. (2023). Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Contribute to the Persistence of Sequelae in Recovered COVID-19 Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17468. <https://doi.org/10.3390/ijms242417468>
33. Gralinski, L.E., Bankhead, A., Jeng, S., Menachery, V.D., Proll, S., Belisle, S.E., Matzke, M., Webb-Robertson, B.J.M., Luna, M.L., Shukla, A.K., Ferris, M.T., Bolles, M., Chang, J., Aicher, L., Waters, K.M., Smith, R.D., Metz, T.O., Law, G.L., Katze, M.G., ... Baric, R.S. (2013). Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio*, 4(4), e00271-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00271-13>

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE POST-COVID PERIOD

©O. O. Shevchuk, K. V. Kozak, M. M. Korda

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine*

**SUMMARY.** The role of endothelial dysfunction in the severity of coronavirus disease is beyond doubt. Comorbidities such as arterial hypertension, cardiovascular disease and diabetes mellitus, in the pathogenesis of which a significant role is played by impaired normal vascular endothelial function, are recognised as risk factors associated with severe COVID-19 and death. Despite the intensive research caused by the SARS-CoV-2 pandemic, the role of endothelial dysfunction and low-intensity inflammation in the pathogenesis of complications and the course of the recovery period after the disease is still insufficiently understood. This issue is particularly important because the entry gate for the virus, ACE2 receptors, is expressed in the endothelium, and the risk and frequency of thrombotic complications increases dramatically.

**The aim of the study** was to evaluate changes in biomarkers of endothelial dysfunction that regulate the haemostatic system in patients in the post-COVID period.

**Material and Methods.** The study involved 191 patients in the period 1–90 days after the last negative PCR test, including 58 (30.37 %) men and 133 (69.63 %) women aged 18 to 80 years. The average age was (49.76±13.38) years. Depending on the severity of the coronavirus disease, patients were divided into the following groups: mildly ill patients (HQM), moderately ill patients (HMO), oxygen-dependent patients (HSV) and critically ill patients (HCR). General clinical methods and analysis of available medical records were used to examine patients. The levels of von Willebrand factor (vWF), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA) and high-sensitivity C-reactive protein CRP (hsCRP) in the enrolled patients were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using standard ELISA kits.

**Results.** Patients of HQM group (n=79 or 41.4 %); HMO group (n=74 or 38.7 %); HSV group (n=25 or 13.1 %); critical HCR group (n=13 or 6.8 %) were included. The average age of the subjects differed significantly – the youngest patients were in the HQM group ( $43.84 \pm 13.08$  years, the number of patients over 65 years old was 5 out of 79). With increasing severity of the disease, the number of patients over 65 years of age also increased. After analysing the data, all patients were divided into high-risk (HRG, n=163) and low-risk (NRG, n=28) groups. The results of our study indicate that during the three-month convalescent period, profound disorders of the haemostasis system, regulation of vascular tone, and signs of chronic inflammation persist. This is evidenced by a steady increase in biomarkers indicating prothrombotic changes. The levels of tPA, vWF and PAI-1 in severe and critical high-risk patients clearly correlated with the severity of COVID-19 and the presence of comorbidities, such as overweight and obesity, hypertension and cardiovascular disease, regardless of gender. Elevated hsCRP levels within three months after laboratory recovery were observed as well.

**Conclusions.** Significant abnormalities and dysregulation of endothelial dysfunction indicating prothrombotic changes persist for 90 days after the last negative PCR test. The suppression of endothelial anticoagulant properties, leading to the development of a prothrombotic state, was most pronounced in patients with severe coronavirus disease.

**KEY WORDS:** COVID-19, post-covid period, hemostasis, endothelial dysfunction, von Willebrand factor (vWF), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), highly sensitive C-reactive protein (hsCRP).

Отримано 12.11.2024

Електронна адреса для листування: shevchukoo@tdmu.edu.ua