

**ASSESSMENT OF ROUTINE CLINICAL LABORATORY
AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS
RECOVERED FROM COVID-19 OR WITH LONG COVID**

**ОЦІНКА РУТИННИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ
ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ,
ЩО ОДУЖАЛИ ПІСЛЯ COVID-19
ЧИ ЗАХВОРИЛИ НА LONG COVID**

Olena Grishyna¹

Olena Menkus²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-531-0-23>

Abstract. The global medical community is declaring the beginning of a new era of prolonged research and treatment of long COVID, in which an integrated paradigm will prevail, through which human diseases can be understood. At the same time, there is a need for clear and simple models that will be the key to guiding research with the involvement of patients in appropriate treatment. *The purpose* of the paper is to evaluate routine clinical laboratory and immunological parameters in patients recovered from COVID-19 or with long COVID. *Methodology.* This study was observational using a case-control design and matching to increase statistical significance one patient in the long COVID group (group 1, n = 31) two patients who recovered (group 1, n = 62). *Results:* The study found that risk factors for long COVID are female sex (67,7% vs 45.1%, p = 0,04), older age ($55,4 \pm 12,3$ vs $49,2 \pm 11,7$ l, p = 0,02), BMI ($32,7 \pm 9,4$ kg/m² vs $27,5 \pm 7,9$ kg/m², p = 0,006), number of comorbidities ($5,6 \pm 1,86$ vs $3,5 \pm 1,1$, p < 0,0001), primarily such as diabetes mellitus, hypertension, and lack of vaccination (16,1% vs 37,1%, p = 0,03). Description of the prevalence of abnormalities in erythrogram, leucogram, and thrombocytogram markers can help identify the hematological

¹ Candidate of Medical Sciences,

Lead Research Associate of Clinical Department of Immunopharmacology,

SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine”, Ukraine

² Research Associate of Clinical Department of Immunopharmacology,

SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of NAMS of Ukraine”, Ukraine

profile of patients with prolonged COVID and indicate those at risk in the future. Changes compared with recovered patients were expressed in lower hemoglobin levels in the long COVID group ($141 \pm 8,14$ g/l vs $155 \pm 10,7$ g/l, $p < 0,0001$), monocytes ($0,32 \pm 0,08 \times 10^9/l$ vs $0,63 \pm 0,02 \times 10^9/l$, $p < 0,0001$), higher basophil levels ($0,5 \pm 0,03 \times 10^9/l$ vs $0,06 \pm 0,03 \times 10^9/l$, $p < 0,0001$). In the long COVID group, CD8 T-lymphocytes (472 ± 154 vs 378 ± 131 , $p = 0,04$), lymphocytotoxic antibodies ($16,1 \pm 3,89$ vs $8,35 \pm 2,7$, $p < 0,0001$), Ig G ($14,9 \pm 3,71$ g/l vs $8,9 \pm 2,52$ g/l, $p < 0,0001$), CIC ($106 \pm 30,8$ MO/ml vs $87 \pm 24,9$ MO/ml, $p = 0,04$) were elevated compared with the recovered COVID group. Normalization of IL-6 levels in long COVID patients after 12 months does not correlate with clinical symptoms of the disease and does not correspond to the resolution of the process. Additionally, the advisability of treating patients with AS in the remission stage with long COVID with TNF α inhibitors should be considered, since TNF α remains elevated ($68,3 \pm 33,5$ pg/ml vs $3,4 \pm 17,9$ pg/ml, $p = 0,021$). *Conclusion.* Observing abnormalities in hematological and immunological markers during screening can offer several advantages in understanding Long COVID. This approach can be a starting point for identifying severe disease progression over a prolonged period after acute SARS-CoV-2 infection.

1. Вступ

В даний час світова медична громадськість декларує вступ до «нової ери тривалих досліджень та лікування long COVID, в якій виграє інтегрована парадигма, за допомогою якої можна зрозуміти хвороби людини». При цьому існує потреба у зрозумілих та простих моделях, які будуть ключем до керівництва дослідженнями із залученням пацієнтів до відповідного лікування. Існують окреслені напрями цієї роботи: пошук всеосяжного патофізіологічного механізму [1, с. 1]; застосування підходу персоналізованої медицини у вигляді спроб кластеризації клінічних фенотипів [2, с. 1]; розуміння складних взаємин між тригерами, механізмами формування та симптомами [3, с. 1]. Останній напрямок є найбільш перспективним. Однак це поки що заклик до досліджень, а не відповіді на численні питання. Ці публікації стали наслідком існуючого дуалізму у спробах пояснити long COVID психічними та фізичними факторами. Складні взаємозв'язки у

виникненні та збереженні симптомів були ретельно досліджені тими, хто працює в області функціональних розладів. Однак, специфічні лінійні причинні процеси в органах та тканинах не можуть пояснити всі фізичні страждання. Інша проблема long COVID – недостатня його вивченість (навіть епідеміологічна) у країнах із низьким та середнім рівнем доходів, окремих соціальних групах [4, с. 1].

Початок 2023 року ознаменувався рядом статей з резонансними назвами «long COVID: in 3 years» [5, с. 795], «Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID» [6, с. 393], «A New paradigm is needed to explain long COVID» [7, с. 12]. Ряд авторів називають основними гіпотезами першопричин long COVID персистенцію вірусу (інфекційний вірус, вірусна РНК або вірусні білки), аутоімунітет, викликаний інфекцією, реактивацію латентних вірусів і викликані запаленням хронічні зміни, що призводять до дисфункції та пошкодження тканин. При цьому вони вважають, що класифікувати затяжний COVID як психосоматичний стан недоцільно ні з клінічного, ні з наукового погляду [8, с. 758]. Показано, що SARS-CoV-2 інфікує та продукує свою РНК та білки у широкому діапазоні типів клітин у тканин. За даними Swanket Z. та співавторів [9, с. 487] у 60% пацієнтів із тривалим перебігом COVID у період від 2 до 12 місяців після зараження може виявлятися циркулюючий спайк-білок. Вірусна РНК може запускати вроджені імунні реакції та вірусні білки можуть викликати пошкодження тканин та стимулювати постійну активацію лімфоцитів, що призводить до хронічного запалення. У людей із тривалим перебігом COVID оцінка аутоантитіл до екзопротеому людини за допомогою швидкого профілювання позаклітинних антигенів не виявила суттєвих відмінностей від людей без тривалого COVID за даними Klein J. та співавторів [10, с. 139]. Однак аутоантитіла до внутрішньоклітинних антигенів або аутореактивні Т-клітини можуть відігравати роль при тривалому COVID [11, с. 881].

Крім цих потенційних причин, у людей з тривалим перебігом COVID спостерігалось безліч вторинних патологічних змін, включаючи утворення мікротромбів та активацію тромбоцитів, зниження рівня кортизолу та мітохондріальну дисфункцію [12, с. 2452; 13, с. 1026]. Найбільш виважено звучить висновок Chloe Saunders та співавт. [14, с. 12] про те, що ми вступаємо в нову еру тривалих досліджень та лікування

COVID, у якій виграє інтегрована парадигма, за допомогою якої можна зрозуміти хвороби людини. «Настав час зламати табу, засновані на дуалістичному розумінні фізичних та психічних захворювань, та використовувати існуючі знання про функціональні соматичні симптоми, щоб забезпечити більш досконалі пояснення та методи лікування».

Мета роботи: Оцінити рутинні клініко-лабораторні та імунологічні показники у пацієнтів, що одужали після COVID-19 або захворіли на long COVID.

2. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені в лабораторії імунореабілітології ДУ «ІМІ НАМН». Стан системи вимірювань в лабораторії відповідає вимогам ДСТУ ISO 10012: 2005 «Системи керування вимірюваннями. Вимоги до процесів вимірювання та вимірювального обладнання» за результатами аудиту в Українській системі добровільного оцінювання стану вимірювань (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012: 2005 № 01-0148/2021, чинне три роки з моменту реєстрації, видано 15 грудня 2021 року ДП «Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації»). Сфера об'єктів і процесів вимірювань, на які поширюється свідоцтво, наведена в додатку до свідоцтва і є його невід'ємною частиною.

Пацієнтів обстежували в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради (Акредитаційний сертифікат М3001835 виданий Акредитаційною комісією департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, термін дії сертифіката з 15 листопада 2021 року по 15 листопада 2024 року). Додаткове обстеження проводили в клініко-діагностичній лабораторії (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005, від 03 грудня 2018 року, видано Державним комітетом України з питань технічного регулювання та споживчої політики ДП «Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації»).

Об'єктом дослідження були пацієнти віком старше 18 років з long COVID, ті, що одужали після COVID-19, чоловіки і жінки, що підписали інформовану згоду і були готові дотримуватися графіка і процедур дослідження (комплаєнтні пацієнти).

Інформована згода була складена відповідно Інструкції щодо заповнення форми первинної облікової документації № 003-6/о "Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення", Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» [15] та схвалена комітетом з біологічної та медичної етики (протокол засідання № 1 від 18.01.2024).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) позначає стан після COVID-19 (термін для тривалої COVID-19) як стан, який зазвичай діагностують через 3 місяці від початку COVID-19, триває принаймні 2 місяці та не може бути пояснений за альтернативним діагнозом. Далі вони кажуть, що симптоми можуть відрізнятися від тих, що спостерігалися під час гострого епізоду COVID-19 або зберігатись з моменту початкового захворювання [16].

Ми у своїй роботі користувалися визначенням ВООЗ.

Лабораторні методи дослідження включали: клінічний (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, лімфоцити, моноцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)) і біохімічний (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), креатинін, сечова кислота, загальний Хс, глюкоза, С-реактивний білок (С-РБ).

Визначення кількості лімфоцитів в периферичній крові з антигенними детермінантами CD (від англ. cluster of differentiation) проводили з використанням наборів діагностиків еритроцитарних для фенотипування лімфоцитів (анти-CD3, анти-CD4, анти-CD8, анти-CD19, анти-CD22, відповідно), виробництво «ТОВ Лабораторія Гранум», Україна. Рівень інтерлейкіну – 6 (ІЛ-6) в периферійній крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору «Інтерлейкін-6», виробництво Вектор-Бест-Україна, відповідно. Вміст сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, CH50, ЦІК з використанням готових наборів реактивів «Ig А, М, G – ІФА» («ТОВ Лабораторія Гранум», Україна).

Дослідження було обсерваційним з використанням дизайну «випадок-контроль» та підбором для підвищення статистичної значущості

одного пацієнта у групі з long COVID (група1, n=31) двох пацієнтів, які одужали (група1, n=62).

Статистична обробка даних проводилася в залежності від типу змінних. Розраховувалися відношення шансів (ВШ) 95% довірливий інтервал (ДІ), Мода (М), стандартна девіація (SD), парний і непарний t-критерій, критерій χ^2 , U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні, коефіцієнт кореляції Пірсона критерій Фішера для малих вибірок. Усі тести були двосторонніми, а значення p, менше або рівне 0,05, вважалися статистично значущими [17].

3. Клініко-демографічна характеристика пацієнтів

Чинники ризику розвитку long COVID досить добре вивчені і включають вік пацієнта; стать; індекс маси тіла; статус куріння; супутні захворювання, включаючи тривожність та/або депресію, астму, хронічну хворобу нирок (ХХН), хронічну обструктивну хворобу легень (ХОБЛ), діабет (ЦД), імуносупресію та ішемічну хворобу серця (ІХС); попередню госпіталізацію або надходження у відділення інтенсивної терапії з COVID-19 та попередню вакцинацію від COVID-19 [18, с. 556].

Як впливає з результатів, наведених у таблиці 1, пацієнти, які перенесли COVID-19 та одужали були достовірно молодшими за пацієнтів з long COVID. У групі пацієнтів із long COVID було достовірно більше жінок. Також індекс маси тіла (ІМТ) був достовірно вищим у групі пацієнтів з long COVID порівняно з пацієнтами, що одужали. Такі захворювання, як астма, ХОБЛ та ХХН II-IV ст. були однаково представлені в обох групах. ЦД превалував у групі з long COVID. АГ найбільш характерна була для групи з long COVID.

Особливий інтерес представляє той факт, що пацієнти з long COVID зазвичай хворіли після першого випадку гострого захворювання та достовірно рідше хворіли вдруге. Причини, які можуть бути з цим пов'язані – ретельніше дотримання протиепідемічних заходів (багато пацієнтів зазначали, що не заходили до магазину, якщо там було багато людей, намагалися не відвідувати поліклініку, максимально вирішуючи свої питання консультаціями онлайн) та вакцинація. У цій групі пацієнтів вакцинувалися після перенесеного COVID-19 23 (37,1 %) людини проти 5 (16,1 %) із групи 1.

Окрім захворювань, вказаних у таблиці, ми реєстрували всі захворювання різних профілів, що були у пацієнтів. У групі 1 кількість таких захворювань на 1 пацієнта склала $5,6 \pm 1,86$, у групі 2 – $3,5 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$). Ще однією істотною відмінністю між групами була кількість медикаментів, що приймаються. Так у групі 1 ця цифра склала $6,4 \pm 1,1$, у групі 2 – $1,9 \pm 0,63$ ($p < 0,0001$).

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Гр. 1 n = 31	Гр. 2 n = 62	P 1 - 2
Вік, років (M ± SD)	55,4 ± 12,3	49,2 ± 11,7	0,02
Стать, n, (%), Ж/Ч	21 / 10 67,7 / 37,3	28 / 34 45,1 / 54,9	0,04
Вакцинація до COVID-19	5 (16,1)	23 (37,1)	0,03
ІМТ, кг/м ² (M ± SD)	32,7 ± 9,4	27,5 ± 7,9	0,006
Астма/ХОБЛ, n, (%)	4 (12,9)	6 (9,7)	0,64
ЦД, n, (%)	8 (25,8)	6 (9,6)	0,04
ІХС, n, (%)	9 (29)	8 (12,9)	0,059
АГ, n, (%)	21 (67,7)	22 (35,5)	0,003
ХХН III-IV ст., n, (%)	7 (22,6)	6 (9,7)	0,09
Попередній COVID-19, n, (%)	2 (6,4 %)	28 (45,2 %)	0,0002

В цілому в цьому дослідженні на сьогоднішній день встановлено, що факторами ризику long COVID є жіноча стать, старший вік, ожиріння, кількість супутніх захворювань, в першу чергу таких як ЦД, АГ та відсутність вакцинації.

У пацієнтів з тривалим COVID симптоми залишалися від 4-х до 20 місяців (M ± SD) ($11 \pm 5,2$) місяці. Серед наших пацієнтів ми виділили кардіореспіраторний кластер, куди увійшли пацієнти з задишкою, порушенням серцевого ритму, погіршенням контролю артеріального тиску (АТ) – 8 (25,8 %) осіб, неврологічний кластер (порушення концентрації уваги, «мозковий туман», депресивні стани, порушення когнітивних функцій) – 10 (32,3 %), шлунково-кишковий кластер

для пацієнтів з порушенням функції органів травної системи (біль в животі, нестійкість випорожнень, нудота) – 4 (22,3 %). Окремо виділили аутоімунний кластер для 3-х (19,4 %) пацієнток (дебют бульозного пемфігоїду на тлі псоріатичного артриту; дебют системної склеродермії (ССД) -1 на тлі синдрому Рейно; дебют недиференційованого захворювання сполучної тканини (НЗСТ); дебют синдрому Рейно з виявленням антинуклеарних антитіл та 2 випадку артралгій з виявленням ревматоїдного фактору.

4. Оцінка рутинних клініко-біохімічних лабораторних показників

Серед різних клінічних та лабораторних проявів COVID-19, описаних під час пандемії, дослідження гематологічного профілю виявилися важливими в оцінці ризику тяжких випадків. У пацієнтів із несприятливим перебігом захворювання спостерігалися гіперкоагуляційні стани, зміни кількості тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів, що вказувало на несприятливий прогноз. Загальний висновок, що ці параметри слід ретельно контролювати [19, с. 259; 20, с. 179; 21, с. 1; 22, с. 774].

Ряд досліджень показують, що гематологічний профіль може залишатися зміненим під час long COVID, при цьому спостерігаються тромботичні події та дисбаланс лейкоцитів. Крім того, хоча симптоми long COVID у пацієнтів розрізняються, вважається, що відхилення у гематологічних маркерах, зокрема параметрах згортання, пов'язаних з інфекцією COVID-19, відіграють роль у патогенезі симптомів long COVID [23, с. 537]. Ці результати підкреслюють важливість моніторингу параметрів крові у пацієнтів з long COVID та необхідність продовження досліджень для кращого розуміння механізмів, що лежать в основі цих гематологічних змін. Наше дослідження було спрямоване на оцінку рутинних гематологічних та біохімічних лабораторних маркерів, у пацієнтів з long COVID (група 1) різної тривалості (3-6 місяців та 9-12 місяців) з метою виявлення у подальшому зв'язку з клінічними даними та довгостроковими результатами. Особливий інтерес представлятиме сценарій з пацієнтами, у яких long COVID триває більше року (таблиця 2).

Таблиця 2

Рутинні гематологічні показники у обстежених пацієнтів

Показники	Гр. 1 (3 – 6 міс.)	Гр. 1 (9 – 12 міс.)	Р гр. 1 (3-6 міс.) – гр. 1 (9-12 міс.)	Гр. 2	Р гр. 1 (3-6 міс.) – Р гр. 1 (9-12 міс.) – 2
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,2 \pm 0,97$	$4,7 \pm 0,93$	0,043	$5,0 \pm 1,41$	0,006 0,29
Гемоглобін, г/л	$132 \pm 7,22$	$141 \pm 8,14$	$< 0,0001$	$155 \pm 10,7$	$< 0,0001$ $< 0,0001$
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$4,63 \pm 1,01$	$7,48 \pm 2,4$	$< 0,0001$	$7,65 \pm 2,7$	$< 0,0001$ 0,767
Нейтрофіли, %	$2,31 \pm 0,43$	$5,48 \pm 1,81$	$< 0,0001$	$5,33 \pm 2,04$	$< 0,0001$ 0,73
Лімфоцити, %	$1,86 \pm 0,74$	$1,49 \pm 0,47$	0,22	$1,48 \pm 0,63$	0,011 0,94
Моноцити, %	$0,23 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,08$	$< 0,0001$	$0,63 \pm 0,02$	$< 0,0001$ $< 0,0001$
Еозинофіли, %	$0,18 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,05$	0,2	$0,15 \pm 0,08$	0,079 0,527
Базофіли, %	$0,06 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,03$	$< 0,0003$	$0,06 \pm 0,03$	1 $< 0,0001$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	245 ± 64	$287 \pm 71,3$	0,018	305 ± 987	0,003 0,366
ШОЕ, мм/год	$18,6 \pm 5,12$	$11,2 \pm 3,47$	$< 0,0001$	$10,4 \pm 2,97$	$< 0,0001$ 0,25

Усі середні показники за групами перебували у межах референтних значень (крім ШОЕ). У той же час, кількість еритроцитів була найнижчою у групі пацієнтів, з long COVID через 3-6 місяців від початку захворювання і достовірно підвищувалася через 9-12 місяців. Також підвищився гемоглобін, лейкоцити (за рахунок нейтрофілів, базофілів та моноцитів), тромбоцити, зменшилось ШОЕ

У групі пацієнтів, які одужали від COVID, відзначалися відмінності в порівнянні з групою пацієнтів з long COVID через 3-6 місяців від початку захворювання: більш високі значення еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів і тромбоцитів. У той же час рівень лімфоцитів був достовірно нижчим. Також реєструвалися нижчі значення ШОЕ. Гематологічні показники порівняно з групою з long COVID через 9-12 місяців були менш виражені і виражалися у більш високих цифрах гемоглобіну, рівня моноцитів та нижчих значеннях базофілів.

В цілому ми бачимо, що найнижчі гематологічні показники відзначаються у групі пацієнтів із long COVID через 3-6 місяців від початку захворювання, а вже через 9-12 місяців картина виглядає оптимістичнішою. Однак, чи це так?

Результати дослідження Vanessa Costa Alves Galúcio та співавторів, яке було проведено серед 260 пацієнтів з long COVID із середньою тривалістю захворювання 985 днів показали, що в середньому в досліджуваній популяції спостерігалось позитивне відновлення гематологічного профілю, навіть якщо симптоми long COVID реєструвалися протягом 985 днів. Серед 89 госпіталізованих пацієнтів були вищі середні рівні еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів. Пацієнти з більш ніж шістьма супутніми тривалими симптомами COVID мали більш високий рівень лейкоцитів, ніж пацієнти з менш ніж шістьма супутніми тривалими симптомами COVID [24, с. 879]. Більше 1 року long COVID був пов'язаний з низьким рівнем гемоглобіну та підвищеною кількістю лімфоцитів. Ці результати дають цікаве уявлення про гематологічний профіль long COVID, одночасно сприяючи формуванню напрямків для майбутніх досліджень. Передбачається, що майбутні дослідження мають розглянути питання підвищених рівнів лейкоцитів та лімфоцитів і підвищеної коагуляційної активності навіть через 4 тижні після появи симптомів. Крім того, важливими є подальші дослідження тривалого COVID, оскільки вони допоможуть краще візуалізувати довгострокові гематологічні зміни.

Зіставляючи наші результати з даними вищенаведеного дослідження слід задуматися, а що означає підвищення лейкоцитів через 9-12 місяців long COVID? Ці результати можуть свідчити про потенційні ризики подальшого пролонгування хвороби.

Як впливає з результатів, наведених у таблиці 3, показники функції печінки (білірубін, АСТ, АЛТ) були найкращими у групі 2 та покращувалися з часом у групі 1. Показники функції нирок (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)) поступово поліпшувалися групи 1. С-РБ у групі 1 був вищим, ніж у групі 2, проте, знижувався до 9-12 місяців захворювання.

Оцінюючи ситуацію в цілому, ми можемо сказати, що пацієнти, які одужали від COVID-19, мали найкращі біохімічні тести, група пацієнтів з long COVID демонструвала покращення показників функції

печінки та нирок до 6-12 місяців, рівня глюкози та зниження С-РБ. Поліпшення функції печінки і нирок може бути пов'язане зі зменшенням кількості медикаментів, що приймаються, переходом захворювання на рівень низькоінтенсивного системного запалення, з чим пов'язане зниження С-РБ (наприклад, в аутоімунному кластері). Таким чином, спостереження за відхиленнями в гематологічних маркерах при скринінгу може дати кілька переваг розуміння long COVID.

Таблиця 3

Рутинні біохімічні показники у обстежених пацієнтів

Показники	Гр. 1 (3 – 6 міс)	Гр. 1 (9 – 12 міс)	Р гр. 1 ^(3-6 міс) – гр. 1 ^(9-12 міс)	Гр.2	Р гр. 2 ^(3-6 міс) – 1 Р гр. 2 ^(9-12 міс) – 2
Білірубін, мкмоль/л	18,4 ± 6,32	14,8 ± 3,11	0,006	12,6 ± 3,24	< 0,0001 0,002
АСТ, Од/л	29,7 ± 8,56	23,9 ± 7,24	0,006	21,7 ± 6,98	< 0,0001 0,16
АЛТ, Од/л	31,2 ± 10,12	25,7 ± 8,08	0,02	24,3 ± 7,78	0,005 0,421
Загальний холестерин, (ммоль/л)	5,1 ± 1,83	4,8 ± 1,66	0,5	4,9 ± 1,52	0,578 0,772
Глюкоза, ммоль/л	6,2 ± 1,34	5,3 ± 1,27	0,011	5,2 ± 1,33	0,001 0,653
Загальний білок, г/л	75,3 ± 8,10	77,4 ± 8,22	0,315	76,7 ± 7,99	0,43 0,694
Креатинін, мкмоль/л	91,1 ± 19,20	80,7 ± 18,64	0,034	78,45 ± 20,71	0,005 0,611
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	83,6 ± 19,83	87,1 ± 20,56	0,498	89,2 ± 20,7	0,216 0,645
СРБ, мг/л	7,26 ± 2,11	5,1 ± 1,49	< 0,0001	4,9 ± 1,53	< 0,0001 0,55

Цей підхід може бути відправною точкою виявлення важкого перебігу захворювання протягом тривалого часу після гострої інфекції SARS-CoV-2. Він також може бути основою для майбутніх поздовжніх досліджень, які оцінюють зміни гематологічних профілів з плином часу, і як початкове спостереження за поширеністю лабораторних відхилень у пацієнтів з гіршими клінічними сценаріями. Ці результати можуть допомагати у стратифікації ризику.

Опис поширеності відхилень у маркерах еритрограми, лейкограми та тромбоцитограми може допомогти визначити гематологічний профіль пацієнтів із тривалим перебігом COVID та вказати тих, хто перебуває у групі ризику в майбутньому.

5. Оцінка імунологічних показників

Пандемія COVID-19 безпрецедентно вплинула світ, як із позитивними, так і з негативними наслідками. COVID-19 суттєво позначився і на наше розуміння імунологічних наслідків COVID-19, що є важливим для розробки ефективних стратегій лікування. Імунна система реагує на початкову інфекцію, виробляючи різні імунні клітини та молекули, включаючи антитіла, Т-клітини та цитокіни. Однак у деяких пацієнтів ця імунна відповідь стає нерегульованою, що призводить до хронічного запалення та постійних проявів хвороби. Long COVID-19 охоплює різноманітні постійні симптоми, що вражають безліч систем органів, включаючи дихальну, серцево-судинну, неврологічну та шлунково-кишкову системи. В імунологічну епоху після COVID-19, long COVID-19 та його вплив на імунну відповідь стали серйозною проблемою. Імунна патологія після COVID-19, включаючи аутоімунні та імуноопосередковані розлади, була зареєстрована у багатьох пацієнтів. Розуміння складної взаємодії між імунною системою та long COVID-19 має вирішальне значення для розробки цільових терапевтичних стратегій та надання оптимальної допомоги в епоху після COVID-19 [25, с. 2121].

Результати оцінки імунологічного статусу суб'єктів нашого дослідження представлені в таблиці 4.

Отримані дані свідчать про те, що вміст Т-лімфоцитів (CD22, CD3, CD4), В-лімфоцитів (CD19, CD22), імуноглобулінів класів А та М загального комплементу не відрізнявся між групами. У той же час у групі пацієнтів з long COVID було підвищено вміст Т-супресорів (CD8), лімфоцитотоксичних антитіл, Ig G, ЦІК порівняно з групою пацієнтів, які одужали від COVID.

Це може бути продовженою імунною активацією, що відображається, наприклад, підвищеним рівнем сироваткових цитокінів і підвищеною кількістю циркулюючих CD8+ Т-лімфоцитів, яка була раніше описана при станах постінфекційної втоми і, як вважають, відіграє

роль в патофізіології цих станів [26, с. 499; 27, с. 933]. Враховуючи клінічну схожість із синдромами постінфекційної втоми та синдромом хронічної втоми, аналогічна імунна активація може бути пов'язана з тривалим COVID. На сьогоднішній день декілька досліджень виявили стійкі запальні аномалії моноцитів та Т- та В-лімфоцитів у пацієнтів у фазі одужання COVID-19 [28, с. 720; 29, с. 1; 30, с. 210; 31, с. 1; 32, с. 839; 33, с. 881]. Лише у небагатьох дослідженнях оцінювався зв'язок між конкретними симптомами тривалого COVID та імунологічними характеристиками. Проте відсутня комплексна та глибока клінічна та імунологічна оцінка, зосереджена на втомі, одному з найчастіше сполучених симптомів тривалого COVID.

Таблиця 4

Оцінка імунологічного статусу обстежених пацієнтів

Показники	Гр. 1 (n = 15)	Гр. 2 Перехворіли (n= 26)	P 1 - 2
Т-лімфоцити (CD2CD3), абс. число	1451 ± 347	1487 ± 389	0,77
Відносна кількість, %	41,4 ± 13,4	43,7 ± 18,1	0,67
Т-хелпери (CD4), абс. число	633 ± 183	621 ± 194	0,85
Відносна кількість, %	28,7 ± 8,5	27,1 ± 7,22	0,53
Т-супресори/кілери (CD8), абс. число	472 ± 154	378 ± 131	0,04
Відносна кількість, %	28,6 ± 7,91	23,5 ± 6,98	0,04
ІРІ (Т-хелп/Т-супр)	1,32 ± 0,41	1,68 ± 0,52	0,03
В-лімфоцити, (CD19CD22), абс. число	401 ± 127	443 ± 141	0,35
Відносна кількість, %	18,4 ± 5,9	17,6 ± 5,7	0,67
Лімфоцитотоксичні аутоантитіла, %	16,1 ± 3,89	8,35 ± 2,7	< 0,0001
IgA, г/л	1,85 ± 0,63	1,78 ± 0,54	0,7
IgG, г/л	14,9 ± 3,71	8,9 ± 2,52	< 0,0001
IgM, г/л	1,49 ± 0,41	1,52 ± 0,48	0,84
Циркуючі імунні комплекси (ЦІК), МО / мл.	106 ± 30,8	87 ± 24,9	0,04
CH ₅₀ , Од/мл	54,6 ± 14,8	61,1 ± 19,7	0,27

Таким чином, у групі пацієнтів з long COVID було підвищено вміст Т-супресорів (CD8), лімфоцитотоксичних антитіл, Ig G, ЦІК порівняно з групою пацієнтів, які одужали від COVID.

6. Рівень фактору некрозу пухлини

у хворих на анкілозуючий спондилоартрит з Long COVID

Фактор некрозу пухлини (ФНПа) вивчався в додатковому дослідженні, в якому ми оцінювали рівень ФНПа в сироватці крові хворих на анкілозуючий спондилоартрит (АС) з long COVID. Відомо, що ФНПа відіграє важливу роль у реалізації запалення, утворенні ерозій та має неоднозначний вплив на остеобластогенез при АС. У той же час при COVID-19 відбувається дерегуляція широкого спектра цитокінів, проте переконливо пов'язані з тривалим перебігом лише інтерлейкіни 1 β , 6 та ФНПа. Показано, що ці цитокіни індукуються у легеневих прозапальних макрофагах при COVID-19, створюючи цикл зворотного зв'язку, який може спровокувати їхню довгострокову активацію.

Під нашим спостереженням перебувають 8 пацієнтів з АС (2 жінки, 6 чоловіків) та long COVID (група 1). Середній вік пацієнтів – ($M \pm SD$) $51,4 \pm 14,7$ року, тривалість основного захворювання – $8,4 \pm 14,7$ років, тривалість Long COVID $6,6 \pm 2,9$ місяців. Методом «випадок – контроль» їм було підібрано «пари» за такими критеріями, як діагноз, вік (в рамках вікових груп, що виділяються ВООЗ), стать, коморбідні стани, терапія захворювання (група 2). До дослідження не включалися пацієнти, які отримували біологічну або таргетну терапію, яка прямо чи опосередковано могла б вплинути на рівень ФНПа.

Таким чином групи були зіставні за демографічними показниками та коморбідними станами. Особливий інтерес для нас представляла активність запального процесу, оскільки ФНПа є як її маркером, так і індуктором. Всі пацієнти заповнили опитувальник «Індекс активності захворювання на анкілозуючий спондиліт» (BASDAI), значення якого у групі 1 склали ($M \pm SD$) ($2,1 \pm 0,82$) vs ($33,4 \pm 17,9$) у групі 2, $p = 0,80$. Оцінка активності захворювання спондилоартриту (ASDAS) (C-РБ) становила ($0,98 \pm 0,32$) у групі 1 vs ($1,07 \pm 0,41$) у групі 2, $p = 0,63$. Функціональна активність пацієнтів (BASMI) складала у групі 1 ($4,41 \pm 1,52$) vs ($4,63 \pm 1,62$) у групі 2, $p = 0,80$. Тобто групи були зіставні за активністю хвороби та функціональною активністю.

При цьому рівень ФНПа в групі 1 склав $M \pm SD$ ($68,3 \pm 33,5$) пг/мл ($n = 8$) vs ($33,4 \pm 17,9$) пг/мл, $p = 0,021$. Слід зазначити, що достовірність відмінностей була отримана під час використання параметричних статистичних методів. У результаті підвищення рівня ФНПа у пацієнтів з АС у стадії ремісії та long COVID можна пояснити патогенетичними механізмами long COVID. Результати цього додаткового дослідження вимагають оцінки доцільності лікування пацієнтів з АС у стадії ремісії та Long COVID інгібіторами ФНПа.

7. Рівень ІЛ-6 у пацієнтів із COVID-19 та Long COVID

Рівень ІЛ-6 ми почали вивчати у пацієнтів із COVID-19 ще у гострій фазі захворювання. До дослідження було включено 98 пацієнтів (61 чоловіків, 37 жінок, середній вік ($M \pm SD$) $51,4 \pm 11,9$ року) у гострій фазі перебігу COVID-19, які не перебували на штучній вентиляції легень. Клінічне обстеження та визначення рівня ІЛ-6 проводили при первинному зверненні, через 6 та 12 тижнів від початку симптомів. Було виявлено, що рівень ІЛ-6 на час госпіталізації становив $44,6 \pm 18,6$ пг/мл, що було достовірно вище ($p < 0,0001$), ніж у контрольній групі здорових осіб ($4,4 \pm 1,41$ пг/мл) і достовірно знижувався через 6 тижнів – $21,3 \pm 12,7$ пг/мл, $p < 0,0001$. Через 12 тижнів у 27 з них були симптоми, які дозволяли діагностувати long COVID. Ці пацієнти мали вищий рівень ІЛ-6 через 6 тижнів – $33,2 \pm 11,4$ пг/мл проти $17,8 \pm 9,1$ пг/мл, $p < 0,0001$ у тих, хто не відзначав симптомів захворювання. У групі пацієнтів, які не мали симптомів long COVID значення ІЛ – 6 більше 20 пг/мл, відзначалися у 4 (5,6 %) пацієнтів з 71, а ті, у яких розвинулися симптоми – у 25 (92,6 %) з 27, $p < 0,0001$. Ці результати дозволили нам зробити висновок про те, що рівень ІЛ-6, що зберігається на високому рівні, у пацієнтів з COVID-19 може бути несприятливим прогностичним фактором розвитку COVID.

Подальше спостереження за пацієнтами показало що, група пацієнтів з long COVID була старше $57,1 \pm 16,2$ vs $49,9 \pm 13,8$ років, $p = 0,044$. Ці пацієнти мали вищий рівень ІЛ-6 при виписці – $33,2 \pm 11,4$ пг/мл проти $17,8 \pm 9,1$ пг/мл, $p < 0,0001$ у тих, хто не відзначав симптомів захворювання. У групі пацієнтів, що не мали симптомів COVID, значення ІЛ-6 більше 20 пг/мл відзначалися у 4 (5,6 %)

пацієнтів з 71, а ті, у яких розвинулися симптоми – у 25 (92,6 %) з 27, $p < 0,0001$. Основними симптомами були: слабкість – у 25 (93 %), «мозковий туман» – у 15 (56 %), відчуття перебоїв у ділянці серця/прискорене серцевиття – у 12 (44 %), задишка – у 22 (81 %), болі у суглобах – у 7 (26 %) пацієнтів. Крім того, частина пацієнтів відзначали погіршення перебігу наявних захворювань (ІХС, АГ, ЦД). Середня кількість симптомів на одного пацієнта становила $4,8 \pm 1,9$. Через 12 місяців клінічні симптоми long COVID не відзначалися всього у 4 (15 %) пацієнтів, хоча в цілому їх кількість на 1 пацієнта знизилася (в основному за рахунок задишки, що відзначали 9 (33 %) пацієнтів, $p = 0,0004$ та серцевиття, яке зберігалася у 4 (15 %) пацієнтів, $p = 0,021$). В цілому, кількість симптомів на 1 пацієнта становила $3,1 \pm 1,2$, що було достовірно нижче ($p = 0,0003$), ніж на початку захворювання. Рівень ІЛ-6 при цьому нормалізувався у 21 (78 %) пацієнта і становив $5,5 \pm 1,3$ пг/мл, що було достовірно нижчим, ніж на початку захворювання $p < 0,0001$.

Виходячи з вищевикладеного ми зробили висновок про те, що нормалізація рівня ІЛ-6 у пацієнтів з long COVID через 12 місяців не корелює з клінічною симптоматикою захворювання та не відповідає вирішенню процесу.

8. Висновки

1. В цілому в цьому дослідженні на сьогоднішній день встановлено, що факторами ризику long COVID є вік, жіноча стать, ІМТ, кількість супутніх захворювань, в першу чергу таких як ЦД, АГ та відсутність вакцинації.

2. Спостереження за відхиленнями в гематологічних маркерах при скринінгу може дати кілька переваг розуміння long COVID. Цей підхід може бути відправною точкою виявлення важкого перебігу захворювання протягом тривалого часу після гострої інфекції SARS-CoV-2. Він також може бути основою для майбутніх поздовжніх досліджень, які оцінюють зміни гематологічних профілів з плином часу, і як початкове спостереження за поширеністю лабораторних відхилень у пацієнтів з гіршими клінічними сценаріями. Ці результати можуть допомагати у стратифікації ризику.

3. Зміни в порівнянні з пацієнтами, що одужали, виражалися у нижчому вмісті гемоглобіну в групі пацієнтів з long COVID, моноцитів, вищому вмісті базофілів.

4. У групі пацієнтів з long COVID було підвищено вміст CD8 Т-лімфоцитів, лімфоцитотоксичних антитіл, Ig G, ЦІК, порівняно з групою пацієнтів, які одужали від COVID.

5. Пацієнти при виписці зі стаціонару, у яких розвинувся long COVID, мали вищий рівень ІЛ-6, ніж ті, хто не відзначав симптомів захворювання. Нормалізація рівня ІЛ-6 у пацієнтів з Long COVID через 12 місяців не корелює з клінічною симптоматикою захворювання та не відповідає вирішенню процесу.

6. Підвищення рівня ФНПа у пацієнтів з АС у стадії ремісії та long COVID можна пояснити патогенетичними механізмами long COVID. Результати цього додаткового дослідження вимагають оцінки доцільності лікування пацієнтів з АС у стадії ремісії та long COVID інгібіторами ФНПа.

Список літератури:

1. Kisiel M., Lee S., Sara Malmquist S., et al. Clustering Analysis Identified Three Long COVID Phenotypes and Their Association with General Health Status and Working Ability. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12(11). P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12113617>
2. Blankestijn J., Abdel-Aziz M., Baalbaki N., et al. Long COVID exhibits clinically distinct phenotypes at 3–6 months post-SARS-CoV-2 infection: results from the P4O2 consortium. *BMJ Open Respir Res* 2024. Vol. 11. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001907>
3. Kenny G., McCann K., O'Brien C., et al. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022. Vol. 9, Issue 4, April 2022. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060>
4. Reese J., Blau H., Casiraghi E., et al. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine*. 2022. Vol. 87. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104413>
5. The Lancet. Long COVID: 3 years in. 2023. Vol. 401. P. 795 URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2900493-2>
6. Iwasaki A., Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis*. 2023. Vol 4. P. 393-395. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00053-1)
7. Saunders C., Sperling S., Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023. Vol. 11(2). P. 12-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00501-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00501-X)

8. Stein S., Ramelli S., Grazioli A., et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022. Vol. 612(7941). P. 758-763. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>
9. Swank Z., Senussi Y., Alter G., et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. Now published in *Clinical Infectious Diseases*. 2022. P. 487–490. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac722>
10. Klein J., Wood, J. Jaycox J., et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *MedRxiv*. 2022. P. 1–66. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>.
11. Su Y., Yuan D., Chen D., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022. Vol. 185. P. 881–895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
12. Pretorius E., Venter C., Laubscher G., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022. Vol. 185(14). P. 2452-2468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008>
13. Guntur V., Nemkov T., Boer E. et al. Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites*. 2022. Vol. 12 (11). P. 1026. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12111026>.
14. Saunders C., Sperling S., Bendstrup E. A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023. Vol. 11(2) P. 12-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00501-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00501-X)
15. Наказ МОЗ України №110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». URL: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120214_110.html
16. EARS. 2022. The social impact of the COVID-19 pandemic on Europe. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
17. Whoqol-Bref. Heartbeat. 2021. URL: <https://heartbeat-med.com/resources/whoqol-bref/>
18. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R. et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023. Vol. 183(6). P. 566-580. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
19. Al-Aly, Z.; Xie, Y.; Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021. Vol. 594. P. 259–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
20. Chen, W.; Li, Z.; Yang, B., et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br. J. Haematol*. 2020. Vol. 190. P. 179–184. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16885>
21. Chowdhury M., Karim A., Islam A. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-Recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Front. Med*. 2021. Vol. 8. P. 1 – 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663670>

22. Wu, X., Luo, D., Liu, Y. et al. Continuous thrombocytopenia after SARS-CoV-2 nucleic acid negative in a non-severe COVID-19 patient for several months. *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol.20. P. 774. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05495-5>
23. Kell D., Laubscher G., Pretorius E., et al. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: Origins and therapeutic implications. *Biochem. J.* 2022. Vol. 479. P. 537–559. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20220016>
24. Galúcio V., Menezes D., Lima P., et al. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Viruses.* 2023. Vol. 15(4). P. 879. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040879>.
25. Mohan A., Anand V., Kumar D., et al. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response. *Life.* 2023. Vol. 13(11). P. 2121. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13112121>
26. Komaroff A. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response syndrome. *Jama.* 2019. Vol. 322(6). P. 499–500. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8312>
27. Maes M., Twisk F., Kubera M., et al. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (Me/cfs): increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , pmn-elastase, lysozyme and neopterin. *J Affect Disord.* 2012. Vol. 136(3). P. 933–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.004>
28. Shuwa H., Shaw T., Knight S., et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent covid-19 patients. *Med (N Y).* 2021. Vol. 2(6). P. 720–35. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3720301>
29. Wiech M., Chroscicki P., Swatler J., et al. Remodeling of T cell dynamics during long covid is dependent on severity of sars-cov-2 infection. *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1 – 18. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886431>
30. Phetsouphanh C., Darley D., Wilson D., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate sars-cov-2 infection. *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23(2). P. 210–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
31. Townsend L., Dyer A., Naughton A., et al. Longitudinal analysis of covid-19 patients shows age-associated T cell changes independent of ongoing ill-health. *Front Immunol.* 2021. Vol.12. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676932>
32. Peluso M., Lu S., Tang A., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *J Infect Dis.* 2021. Vol. 224(11). P. 839–48. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490>
33. Su Y., Yuan D., Chen D., et al. Multiple early factors anticipate post-acute covid-19 sequelae. *Cell.* 2022. Vol 185(5). P. 881–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>