

INDICATORS OF BLOOD COAGULATION FUNCTION, CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1 AND LONG-COVID

Sumy State University (Sumy, Ukraine)

v.svitailo@med.sumdu.edu.ua

To assess the coagulation function in patients with Long-COVID, coagulation and Endothelin-1 as a biological marker of endothelial damage were determined in 77 patients with COVID-19 (study group) and 68 healthy individuals who did not have coronavirus disease (comparison group). Blood clotting parameters were within normal limits in both groups. The subjects showed a prolongation of prothrombin time, a decrease in the prothrombin index, and an increase in the international normalized ratio compared to similar indicators of healthy individuals. In the period of 3-6 months after the disease, these changes were significantly more pronounced than in the group as a whole. The activated partial thromboplastin time was generally lower in the convalescents, but in the period of 3-6 months after COVID-19, on the contrary, it was higher than in the comparison group. Endothelin-1 levels were significantly higher in those with coronavirus disease, and this difference was even greater in the 3-6 month period. The level of indicators did not depend on the presence of complaints indicative of Long-COVID. The above changes indicate a prolonged inflammatory process in patients with Long-COVID, accompanied by endothelial damage, activation of the "external" pathway of blood coagulation and an increased risk of thrombosis.

Key words: COVID-19, Long-COVID, coagulation, endothelin, inflammation, health, blood clotting function.

Connection of the publication with planned research works.

The study was carried out as part of the research work "Clinical and epidemiological features of viral, bacterial and parasitic infections depending on immunological, genetic and metabolic factors, optimisation of diagnostic and therapeutic measures", state registration number 0121U11571.

Introduction.

The coronavirus disease pandemic, or COVID-19, caused by SARS-CoV2, has become the greatest public health threat to society worldwide since the 1918 influenza pandemic [1]. After the end of the COVID-19 pandemic, the disease tends to acquire the properties of seasonal acute viral respiratory infections, causing an increase in morbidity in the autumn and winter [2]. As of January 2024, about 774 million people have been infected with COVID-19, and this number is constantly growing [3]. Pathological symptoms that cannot be explained by causes other than coronavirus disease can be observed in 18.5-71.3% of patients even within 24 months after the disease [4, 5]. This condition is defined as Long-COVID, and one of its most important manifestations, in terms of prognosis for quality of life and ability to work, is blood coagulation disorders and cardiovascular disease [6-8]. A number of studies have pointed to endothelial dysfunction as one of the main mechanisms of COVID-associated coagulopathy [9-11].

The aim of the study.

To determine coagulation and Endothelin-1 as a biological marker of endothelial damage and to assess blood coagulation function in patients with COVID-19.

Object and methods of research.

Medical records of 112 people who contracted COVID-19 during the year were analyzed, and they were interviewed and examined. Taking into account the inclusion and exclusion criteria, 77 convalescents were selected for the study group.

The comparison group consisted of 68 practically healthy individuals who did not have a confirmed case of COVID-19.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written consent of each participant was a prerequisite.

Inclusion criteria: anamnestic and laboratory (confirmed by PCR case of COVID-19 within the last year).

Exclusion criteria: clinical and anamnestic (history of blood diseases or coagulation disorders, use of pro- and anticoagulants, acute inflammatory diseases); laboratory (changes in clinical blood tests indicating acute illness).

All participants of the study and comparison groups underwent determination of blood coagulation parameters – prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), international normalized ratio (INR), prothrombin percentage by Quick (PQ), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen content. The level of Endothelin-1 (ET-1) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Human EDN1(Endothelin-1) ELISA Kit (manufacturer – FineTest, China).

The Shapiro-Wilk method was used to check the normal distribution of the study groups. In case of normal distribution of groups, the comparison of indicators was performed using the Student's t test, otherwise, the nonparametric Mann-Whitney U test was used. To compare linked samples, the Wilcoxon signed-rank test was used, with generalization using Friedman's analysis of variance. The critical significance level for testing statistical hypotheses in this study was 0.05. The correlation between the indicators was established using Spearman's correlation coefficient. The Stata/SE 18 software package was used for statistical calculations.

Research results.

The average age of the subjects was 45.0 (34.8-52.0) years. Women outnumbered men by 1.2 times (54.5% and 45.5%, respectively). The average age of the comparison group was 42.0 (34.0-50.0) years, and there were also 1.2 times more women than men (54.4% and 45.6%, respectively).

Depending on the period after COVID-19, the subjects were divided into 4 subgroups: subgroup A – up

to 3 months, B – 3-6 months, C – 6-12 months, D – 12 months and more.

Of the 77 subjects, 65 (84.4%) presented with complaints that are signs of Long COVID. Among them, women outnumbered men 1.2 times (36 women, 55.4%; 29 men, 44.6%).

Indicators of blood coagulation function were within the normal range in both the study and comparison groups, but some of them were significantly different. None of the indicators demonstrated a significant difference between the subjects who complained and those who did not. PT was 1.06 times higher than in the comparison group ($p < 0.001$). This indicator was significantly higher in the study group only in subgroup B (1.09 times, $p < 0.001$). PTI was lower in the group of subjects in general by 1.04 times ($p = 0.004$), and by 1.08 times in subgroup B ($p = 0.007$). INR was 1.05 times higher in the group of subjects as a whole ($p = 0.012$) and 1.09 times higher in subgroup B ($p = 0.009$). The PQ was not significantly different, neither between the groups nor in any subgroup. The overall APTT was significantly lower in the study group by 1.05 times ($p = 0.004$), while in subgroup B it was higher by 1.07 times ($p = 0.004$). The level of fibrinogen did not differ significantly in general and in the subgroups, while in subgroup A the difference of 1.15 times was on the verge of significance ($p = 0.059$).

ET-1 significantly prevailed in the study group by 1.4 times ($p < 0.001$), in group B – by 1.5 times ($p < 0.001$) compared to the comparison group. There was no significant difference between the levels of this indicator in other subgroups and between subjects who complained and those who did not complain (see table).

When determining the correlation between ET-1 and blood coagulation function, a weak positive correlation was observed with fibrinogen levels in the study group ($r = 0.289$, $p = 0.013$). In the comparison group, the correlation was not determined with any indicator.

When determining the significance of the dynamics of blood coagulation function and ET-1 in subgroups A

– D using the Wilcoxon test, with generalization using Friedman’s analysis of variance, no significant changes were found.

Discussion of research results.

Indicators of blood coagulation function determined in this study reflect different stages of coagulation. Thus, PT depends on the concentration of factors VII, X, V, prothrombin, and prolongs with their deficiency. PTI, INR, and PQ, which are derived from PTT, also reflect changes in the «external» pathway of blood coagulation. The APTT is prolonged in case of deficiency of precalcitrin (Fletcher factor), high molecular weight kininogen (Fitzgerald factor), factors VIII, IX, X, XI, XII, which are components of the «internal» pathway of blood coagulation. Fibrinogen is the first factor of blood coagulation and determines the activity of the «general» pathway of clot formation [12, 13].

According to reviews, systemic inflammation and coagulation disorders are interdependent. Thus, chronic inflammation provokes a hemostatic imbalance towards a prothrombotic state by activating the extrinsic coagulation pathway by increasing tissue factor expression, which is stimulated by proinflammatory cytokines. In turn, activated coagulation factors can support the inflammatory response [14]. The spike protein of SARS-CoV2 virus also has the properties of a proinflammatory agent and can directly affect the properties of fibrinogen and platelets, provoking hypercoagulability [15]. In addition, endothelial damage and associated dysregulation of blood coagulation have been identified as an important factor in coagulation disorders in acute COVID [16]. Endothelial cells play a crucial role in maintaining the balance between pro- and anticoagulant factors. Intact endothelial cells express substances on their surface that prevent blood clots from forming and platelet activation. Damaged ones, on the contrary, become the basis for platelet adhesion, formation of procoagulant complexes, and clotting [17]. Other studies have shown that biological

Table – Indicators of blood coagulation function and Endothelin-1, median (25th percentile – 75th percentile)

Indicator	Groups		Complaints		Subgroups of the study			
	Study (n=77)	Comparison (n=68)	Exists (n=65)	Absent (n=12)	A (n=13)	B (n=50)	C (n=6)	D (n=8)
PT, sec	13,7 (12,9-14,7) $p < 0,001$	12,9 (12,3-14,0)	13,8 (13,1-15,1) $p_1 = 0,212$	13,3 (12,8-14,6)	14,5 (13,0-16,4) $p = 0,054$	14,1 (13,0-15,2) $p < 0,001$	13,2 (12,8-13,6) $p = 0,579$	13,4 (12,7-14,5) $p = 0,872$
PTI, %	96,4 (90,0-100,8) $p = 0,006$	100 (90,2-109,5)	94,5 (87,3-101,2) $p_1 = 0,117$	97,6 (86,8-101,4)	92,7 (81,3-101,6) $p = 0,175$	93,8 (87,3-101,2) $p = 0,007$	99,4 (97,7-100,2) $p = 0,699$	98,6 (92,3-103,4) $p = 0,559$
INR	1,05 (0,99-1,14) $p = 0,012$	1,00 (0,93-1,12)	1,08 (0,99-1,19) $p_1 = 0,168$	1,03 (0,99-1,22)	1,11 (0,09-1,32) $p = 0,115$	1,09 (0,99-1,19) $p = 0,009$	1,01 (0,99-1,03) $p = 0,874$	1,02 (0,96-1,12) $p = 0,846$
PQ, %	90,7 (75,7-102,9) $p = 0,654$	96,1 (78,0-104,0)	86,9 (70-104,2) $p_1 = 0,108$	101,4 (80,3-110,6)	82,1 (62,9-105,3) $p = 0,797$	84,3 (70-104,2) $p = 0,663$	100,4 (93,9-105,0) $p = 0,352$	97,1 (81,4-112,0) $p = 0,264$
APTT, sec	33,0 (30,2-35,8) $p = 0,005$	34,7 (32,6-38,1)	34,5 (32,8-38,9) $p_1 = 0,695$	34,9 (32,8-37,8)	36,6 (31,6-39,2) $p = 0,837$	37,2 (31,9-39,4) $p = 0,004$	32,3 (23,0-35,4) $p = 0,070$	32,1 (29,6-36,1) $p = 0,195$
Fibrinogen, g/L	2,68 (2,40-3,34) $p = 0,504$	2,87 (2,43-3,42)	2,47 (2,30-2,60) $p_1 = 0,084$	2,52 (2,31-2,70)	3,3 (2,94-3,53) $p = 0,059$	2,60 (2,42-2,71) $p = 0,061$	3,03 (2,56-3,45) $p = 0,642$	3,15 (2,70-3,73) $p = 0,986$
ET-1, pg/mL	4,33 (2,90-6,42) $p < 0,001$	3,10 (1,81-4,12)	3,77 (3,13-13,66) $p_1 = 0,722$	3,07 (2,24-5,25)	3,77 (2,56-7,35) $p = 0,073$	4,59 (3,16-6,37) $p < 0,001$	4,20 (0,54-5,88) $p = 0,874$	6,87 (4,38-13,93) $p = 0,117$

Notes: p – significance level when assessing the difference with the comparison group, p_1 – significance level when assessing the difference between subjects who had complaints and those who did not.

markers of endothelial damage, such as endothelin-1 and angiotensin-2, can be detected in elevated concentrations within 8 months after COVID-19 [18]. A characteristic feature of coagulation disorders in acute COVID-19 and Long-COVID is the formation of fibrin microclots resistant to fibrinolysis [19]. Changes in clinical blood tests, integrative indicators of nonspecific and inflammatory reactivity, indicate a prolonged inflammatory process associated with circulating immune complexes in patients with Long-COVID [20].

The results partially confirm the data of the above studies. Thus, the prolongation of PT simultaneously with a decrease in PTI and INR may indicate a moderate deficiency of coagulation factors of the «extrinsic» coagulation pathway due to its prolonged activation in convalescents. These changes are most pronounced in those who had been ill 3-6 months before the study. During the same period, there was also a prolongation of the APTT in the study group, which also indicates a relative deficiency of factors of the «internal» pathway of blood coagulation. But, in general, the level of APTT is lower in the recuperators than in the comparison group, which indicates the prevalence of activation of the «external» coagulation pathway over the «internal» one.

The values of the endothelial damage marker, ET-1, were significantly higher in the convalescents than in the comparison group, and this difference was even greater in those who had been ill 3-6 months earlier.

Conclusions.

Prolonged prothrombin time, decreased prothrombin index, and increased international normalized ratio were indicative of a long-term impairment of blood coagulation in subjects with COVID-19 compared to similar indicators in healthy individuals. In the period of 3-6 months after the disease, these changes were significantly more pronounced than in the group as a whole. The activated partial thromboplastin time was generally lower in the convalescents, on the contrary, in the period of 3-6 months after the disease, it was higher than in the comparison group.

The concentration of endothelin-1 was significantly higher in those who had had coronavirus disease, and this difference was even more significant in the period of 3-6 months. Endothelin-1 levels did not depend on the presence of complaints suggestive of Long-COVID.

Changes in blood coagulation function and endothelin-1 indicate a prolonged inflammatory process in patients with Long-COVID, accompanied by endothelial damage, activation of the «external» pathway of blood coagulation and an increased risk of thrombosis.

Prospects for further research.

In order to predict the impact of Long-COVID on the development of pathological changes associated with impaired blood coagulation, it is planned to determine the relationship between endothelin-1 concentration and the presence of diseases that occurred after COVID-19.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-180-186

УДК 616.98:578.834:616.151-008.815

Світало В. С., Чемич М. Д.

ПОКАЗНИКИ ЗГОРТАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ КРОВІ, КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА LONG-COVID Сумський державний університет (м. Суми, Україна)

v.svitailo@med.sumdu.edu.ua

З метою оцінки функції згортання крові в осіб з Long-COVID було проведено визначення показників коагуляції та Ендотеліну-1 як біологічного маркера ураження ендотелію у 77 осіб, які перехворіли на COVID-19 (досліджувана група) та 68 практично здорових осіб, які не хворіли на коронавірусну хворобу (група порівняння). Показники згортання крові були у межах загальноприйнятих норм в обох групах. У досліджуваних спостерігалось подовження протромбінового часу, зменшення протромбінового індексу та збільшення міжнародного нормалізованого відношення відносно аналогічних показників здорових осіб. У період 3-6 місяців після хвороби ці зміни були достовірно виразнішими, ніж у групі у цілому. Активованій частковий тромбoplastиновий час загалом був нижчим у реконвалесцентів, але у період 3-6 місяців після COVID-19 навпаки, був вищим, ніж у групі порівняння. Показники ендотеліну-1 були суттєво вищі у тих, хто перехворів на коронавірусну хворобу, при цьому у період 3-6 місяців ця різниця була ще більшою. Рівень показників не залежав від наявності скарг, які свідчили про Long-COVID. Вищезазначені зміни свідчать про тривалий запальний процес у пацієнтів з Long-COVID, що супроводжується ураженням ендотелію, активацією «зовнішнього» шляху згортання крові та підвищеним ризиком тромбоутворення.

Ключові слова: COVID-19, Long-COVID, коагуляція, ендотелін, запалення, здоров'я, згортальна функція крові.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження було виконано в межах науково-дослідної роботи «Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вірусних, бактеріальних та паразитарних інфекцій в залежності від імунологічних, генетичних та метаболічних факторів, оптимізація діагностичних

та лікувальних заходів», номер державної реєстрації 0121U11571.

Вступ.

Пандемія коронавірусної хвороби або COVID-19, яка спричинена SARS-CoV2, стала найбільшою загрозою суспільству у сфері охорони здоров'я у всьому світі після пандемії грипу 1918 року [1]. Після завершення пандемії COVID-19 хвороба має тенденцію до набуття

властивостей сезонних гострих вірусних респіраторних інфекцій, спричиняючи підвищення захворюваності в осінньо-зимовий період [2]. Станом на січень 2024 року, близько 774 мільйонів осіб переохворіли на COVID-19, і ця цифра постійно зростає [3]. Патологічні симптоми, які не можна пояснити іншими причинами, ніж коронавірусною хворобою, можуть спостерігатись у 18,5-71,3% пацієнтів навіть протягом 24 місяців після захворювання [4, 5]. Цей стан визначається як Long-COVID, та одними з найважливіших його виявів, з точки зору прогнозу щодо якості життя та збереження працездатності, є порушення згортальної функції крові та захворювання серцево-судинної системи [6-8]. Низка досліджень вказує на ендотеліальну дисфункцію, як один з основних механізмів розвитку COVID-асоційованої коагулопатії [9-11].

Мета дослідження.

Визначення показників коагуляції та Ендотеліну-1 як біологічного маркера ураження ендотелію та оцінка функції згортання крові в осіб, які переохворіли на COVID-19.

Об'єкт і методи дослідження.

Було проаналізовано медичні карти 112 осіб, які переохворіли на COVID-19 протягом року, а також проведено їх опитування та огляд. Враховуючи критерії залучення та вилучення до групи досліджуваних було відібрано 77 реконвалесцентів.

Групу порівняння склали 68 практично здорових осіб, які не мали підтвердженого випадку COVID-19.

Дослідження було проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації. Письмова згода кожного учасника була обов'язковою умовою.

Критерії залучення: анамнестичні та лабораторні (підтверджений методом ПЛР випадок COVID-19 протягом останнього року).

Критерії вилучення: клініко-анамнестичні (хвороби крові або розлади коагуляції в анамнезі, вживання про- та антикоагулянтів, гострі запальні захворювання); лабораторні (зміни клінічного аналізу крові, які свідчать про гостре захворювання).

Усім учасникам групи дослідження та порівняння було проведено визначення показників згортання крові – протромбіновий час (ПТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), відсоток протромбіну за Квіком (КВІК), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), вміст фібриногену. Було визначено рівень Ендотеліну-1 (ЕТ-1) методом імуноферментного аналізу з використанням тест – систем Human EDN1(Endothelin-1) ELISA Kit (виробник – FineTest, Китай).

Для перевірки нормальності розподілу груп дослідження використовувався метод Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу груп порівняння показників здійснювалось за допомогою методу t – критерію Стюдента, у іншому випадку використовувався непараметричний критерій U Манна – Уїтні. Для порівняння зв'язаних вибірок застосовувався одновибірковий критерій Вілкоксона, з узагальненням за допомогою дисперсійного аналізу Фрідмана. *Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали 0,05. Кореляційний зв'язок між показниками встановлювався за допомогою коефіцієнту кореляції Спірмена. Для статистичних розрахунків використовувався програмний пакет Stata/SE 18.*

Результати дослідження.

Середній вік досліджуваних становив 45,0 (34,8-52,0) років. Жінки (54,5%) переважали чоловіків (45,5%) у 1,2 раза. Середній вік осіб з групи порівняння був 42,0 (34,0-50,0) років, серед них також було жінок у 1,2 раза більше ніж чоловіків (54,4% та 45,6% відповідно).

Залежно від терміну після перенесеного COVID-19 досліджувані були розподілені на 4 підгрупи: підгрупа А – до 3 місяців, В – 3-6 місяців, С – 6-12 місяців, D – 12 місяців та більше.

З 77 досліджуваних 65 (84,4%) надавали скарги, які є ознаками Long-COVID. Серед них жінки у 1,2 раза переважали чоловіків (36 жінок, 55,4%; 29 чоловіків, 44,6%).

Показники згортальної функції крові були у межах норми як у групі досліджуваних, так і у групі порівняння, але деякі з них достовірно відрізнялись. Жодний показник не демонстрував достовірної різниці між досліджуваними, які надавали скарги та тими, хто не скаржився. ПТЧ загалом у 1,06 раза перевищував відповідний показник у групі порівняння ($p=0,000$). Цей показник був достовірно вищий у групі досліджуваних лише у підгрупі В (у 1,09 раза, $p=0,000$). ПТІ був нижче у групі досліджуваних у цілому у 1,04 раза ($p=0,004$), та у 1,08 раза – у підгрупі В ($p=0,007$). МНВ був більше у 1,05 раза у групі досліджуваних у цілому ($p=0,012$) та у 1,09 раза у підгрупі В ($p=0,009$). КВІК достовірно не відрізнявся, а ні між групами, а ні у жодній підгрупі. АЧТЧ загалом у групі дослідження був достовірно нижчий у 1,05 раза ($p=0,004$), водночас, у підгрупі В – вищий у 1,07 раза ($p=0,004$). Рівень фібриногену не мав достовірної різниці в цілому, та у підгрупах, водночас, у підгрупі А різниця у 1,15 раза була на межі рівня достовірності ($p=0,059$).

ЕТ-1 достовірно переважав у групі дослідження у 1,4 раза ($p<0,001$), у групі В – у 1,5 раза ($p<0,001$) відносно групи порівняння. Не спостерігалось достовірної різниці між рівнями цього показника у інших підгрупах та між досліджуваними, які надавали скарги та тими, хто не скаржився (див. **таблицю**).

При визначенні кореляції між ЕТ-1 та показниками згортальної функції крові спостерігався слабкий позитивний взаємозв'язок цього показника з рівнем фібриногену у групі досліджуваних ($r=0,289$, $p=0,013$). У групі порівняння кореляція не визначалась із жодним показником.

При визначенні значущості динаміки показників згортальної функції крові та ЕТ-1 у підгрупах А – D з застосуванням критерію Вілкоксона, з узагальненням за допомогою дисперсійного аналізу Фрідмана не виявлено достовірних змін.

Обговорення результатів дослідження.

Показники згортальної функції крові, які визначались у даному дослідженні, відображають різні етапи коагуляції. Так, ПТЧ залежить від концентрації факторів VII, X, V, протромбіну, та подовжується при їх дефіциті. ПТІ, МНВ, та КВІК які є похідними від ПТЧ, також відображають зміни «зовнішнього» шляху згортання крові. АЧТЧ подовжується при дефіциті прекалікрейну (фактор Флетчера), високомолекулярного кініногену (фактор Фітцджеральда), факторів VIII, IX, X, XI, XII, які є складовими «внутрішнього» шляху згортання крові. Фібриноген є I фактором згортання крові та визначає активність «загального» шляху процесу утворення згустка [12, 13].

Таблиця – Показники згортальної функції крові та Ендотелін-1, медіана (25 процентиль – 75 процентиль)

Показник	Групи		Скарги		Підгрупи досліджуваних			
	дослідження (n=77)	порівняння (n=68)	Наявні (n=65)	Відсутні (n=12)	A (n=13)	B (n=50)	C (n=6)	D (n=8)
ПТЧ, сек	13,7 (12,9-14,7) p<0,001	12,9 (12,3-14,0)	13,8 (13,1-15,1) p ₁ =0.212	13,3 (12,8-14,6)	14,5 (13,0-16,4) p=0,054	14,1 (13,0-15,2) p<0,001	13,2 (12,8-13,6) p=0,579	13,4 (12,7-14,5) p=0,872
ПТІ, %	96,4 (90,0-100,8) p=0,006	100 (90,2-109,5)	94,5 (87,3-101,2) p ₁ =0.117	97,6 (86,8-101,4)	92,7 (81,3-101,6) p=0,175	93,8 (87,3-101,2) p=0,007	99,4 (97,7-100,2) p=0,699	98,6 (92,3-103,4) p=0,559
МНВ	1,05 (0,99-1,14) p=0,012	1,00 (0,93-1,12)	1,08 (0,99-1,19) p ₁ =0.168	1,03 (0,99-1,22)	1,11 (0,09-1,32) p=0,115	1,09 (0,99-1,19) p=0,009	1,01 (0,99-1,03) p=0,874	1,02 (0,96-1,12) p=0,846
КВІК, %	90,7 (75,7-102,9) p=0,654	96,1 (78,0-104,0)	86,9 (70-104,2) p ₁ =0.108	101,4 (80,3-110,6)	82,1 (62,9-105,3) p=0,797	84,3 (70-104,2) p=0,663	100,4 (93,9-105,0) p=0,352	97,1 (81,4-112,0) p=0,264
АЧТЧ, сек	33,0 (30,2-35,8) p=0,005	34,7 (32,6-38,1)	34,5 (32,8-38,9) p ₁ =0.695	34,9 (32,8-37,8)	36,6 (31,6-39,2) p=0,837	37,2 (31,9-39,4) p=0,004	32,3 (23,0-35,4) p=0,070	32,1 (29,6-36,1) p=0,195
Фібриноген, г/л	2,68 (2,40-3,34) p=0,504	2,87 (2,43-3,42)	2,47 (2,30-2,60) p ₁ =0.084	2,52 (2,31-2,70)	3,3 (2,94-3,53) p=0,059	2,60 (2,42-2,71) p=0,061	3,03 (2,56-3,45) p=0,642	3,15 (2,70-3,73) p=0,986
ЕТ-1, pg/mL	4,33 (2,90-6,42) p<0,001	3,10 (1,81-4,12)	3,77 (3,13-13,66) p ₁ =0.722	3,07 (2,24-5,25)	3,77 (2,56-7,35) p=0,073	4,59 (3,16-6,37) p<0,001	4,20 (0,54-5,88) p=0,874	6,87 (4,38-13,93) p=0,117

Примітки: p – рівень значущості при оцінюванні різниці з групою порівняння, p₁ – рівень значущості при оцінюванні різниці між досліджуваними, які мали скарги та тими, хто не скаржився.

За даними оглядів, системне запалення та порушення коагуляції взаємозалежні. Так, хронічне запалення провокує порушення гемостатичного балансу у бік протромботичного стану шляхом активації зовнішнього шляху коагуляції за рахунок підвищення експресії тканинного фактору, яка стимулюється прозапальними цитокінами. У свою чергу, активовані фактори коагуляції можуть підтримувати запальну реакцію [14]. Spike-протеїн вірусу SARS-CoV2 також має властивості прозапального агента та може напряму впливати на властивості фібриногену та тромбоцитів, провокуючи гіперкоагуляцію [15]. Також, важливим фактором порушення коагуляції при гострому COVID встановлено ураження ендотелію та пов'язане із цим порушення регуляції згортання крові [16]. Ендотеліальні клітини відіграють вирішальну роль у підтримуванні балансу між про- та протикоагулянтними факторами. Неушкоджені клітини ендотелію експресують на своїй поверхні речовини, які перешкоджають утворенню кров'яних згустків та активації тромбоцитів. Ушкоджені, навпаки, стають основою для адгезії тромбоцитів, утворення прокоагулянтних комплексів та згортання [17]. За даними інших досліджень, біологічні маркери ураження ендотелію, як ендотелін-1 та ангіопоетин-2, можуть визначатись у підвищених концентраціях протягом 8 місяців після COVID-19 [18]. Характерною особливістю порушень коагуляції при гострому COVID-19 та Long-COVID є утворення мікрозгустків фібрину, стійких до фібринолізу [19]. Зміни клінічного аналізу крові, інтегративні показники неспецифічної та запальної реактивності, свідчать про тривалий запальний процес, асоційований з циркулюючими імунними комплексами у пацієнтів з Long-COVID [20].

Отримані результати частково підтверджують дані вищезазначених досліджень. Так, подовження ПТЧ одночасно із зниженням ПТІ та МНВ може свідчити про помірний дефіцит факторів згортання крові «зовнішнього» шляху коагуляції за рахунок його тривалої активації у реконвалесцентів. Достовірно ці зміни найбільш виразніші у тих, хто перехворів за 3-6 місяців

до початку дослідження. У цей самий період також спостерігається подовження АЧТЧ у групі дослідження, що свідчить також про відносний дефіцит факторів «внутрішнього» шляху згортання крові. Але, загалом у реконвалесцентів рівень АЧТЧ нижче, ніж у групі порівняння, що свідчить про превалювання активації «зовнішнього» шляху коагуляції над «внутрішнім».

Показники маркеру ураження ендотелію, ЕТ-1, у цілому у реконвалесцентів були значно вище, ніж у групі порівняння, то того ж, у тих, хто перехворів 3-6 місяців тому, ця різниця достовірно була ще більшою.

Висновки.

На тривале порушення загортальної функції крові, у досліджуваних, які перехворіли на COVID-19, вказувало подовження протромбінового часу, зменшення протромбінового індексу та збільшення міжнародного нормалізованого відношення відносно аналогічних показників здорових осіб. У період 3-6 місяців після хвороби ці зміни були достовірно виразнішими, ніж у групі в цілому. Активованій частковий тромбoplastиновий час загалом був нижчим у реконвалесцентів, навпаки у період 3-6 місяців після хвороби, він був вищим, ніж у групі порівняння.

Концентрація ендотеліну-1 була суттєво вища у тих, хто перехворів на коронавірусну хворобу, при цьому у період 3-6 місяців ця різниця була ще значнішою. Рівень ендотеліну-1 не залежав від наявності скарг, які свідчили про Long-COVID.

Зміни показників згортальної функції крові та ендотеліну-1 свідчать про тривалий запальний процес у пацієнтів з Long-COVID, що супроводжується ураженням ендотелію, активацією «зовнішнього» шляху згортання крові та підвищеним ризиком тромбоутворення.

Перспективи подальших досліджень.

З метою прогнозування впливу Long-COVID на розвиток патологічних змін, які пов'язані з порушеннями згортальної функції крові, планується визначення зв'язку концентрації ендотеліну-1 з наявністю захворювань, які виникли після перенесеного COVID-19.

References / Література

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Treasure Isl (FL): StatPearls StatPearls Publ; 2023. Available from: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk554776>.
2. Townsend JP, Hassler HB, Lamb AD, Sah P, Alvarez Nishio A, Nguyen C, et al. Seasonality of endemic COVID-19. MBio. 2023;14(6):e01426-23. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.01426-23>.
3. World Health Organization. COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024>.
4. Robertson MM, Qasmieh SA, Kulkarni SG, Teasdale CA, Jones H, McNairy M, et al. The epidemiology of long COVID in US adults. Clin Infect Dis. 2022;76(9):1636-1645. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac961>.
5. Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW. Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19. Sci Rep. 2023;13(1):11207. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36995-4>.
6. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med. 2022;28:1706-1714. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>.
7. Ranucci M, Baryshnikova E, Anguissola M, Pugliese S, Falco M, Menicanti L. The long term residual effects of covid-associated coagulopathy. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5514. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065514>.
8. Saienko O, Chemych M, Svitailo V. Long-COVID, neurological and cardiovascular disorders. J Educ Health Sport. 2023;13(3):381-93. DOI: <https://doi.org/10.12775/jehs.2023.13.03.048>.
9. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. Nat Rev Immunol. 2022;22:639-649. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9>.
10. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2022;20(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
11. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: the nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:861703. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.861703>.
12. Smith L, Keohane EM, Walenga JM, Otto CN. Rodak's hematology: clinical principles and applications. Elsevier – Health Sciences Division; 2019. Chapter, Laboratory evaluation of hemostasis; p. 775-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/c.2013-0-19483-4>.
13. Yang R, Zubair M, Moosavi L. Prothrombin time. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>.
14. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. Trends Endocrinol Amp Metab. 2023;34(6):321-344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002>.
15. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. Biosci Rep. 2021;41(8):BSR20210611. DOI: <https://doi.org/10.1042/bsr20210611>.
16. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R, et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from tun-endcov study. Front Cardiovasc Med. 2021;8:745758. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.745758>.
17. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. Cell Tissue Res. 2021;387:391-398. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>.
18. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2022;20(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
19. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. Biochem J. 2022;479(4):537-59. DOI: <https://doi.org/10.1042/bcj20220016>.
20. Saienko O, Chemych M. Changes in indicators of endogenous intoxication, nonspecific reactivity, and inflammation caused by sars-cov-2. East Ukr Med J. 2024;12(2):422-30. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12\(2\):422-430](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):422-430).

ПОКАЗНИКИ ЗГОРТАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ КРОВІ, КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА LONG-COVID

Світайло В. С., Чемич М. Д.

Резюме. Мета дослідження: визначення показників коагуляції та Ендотеліну-1 як біологічного маркера ураження ендотелію та оцінка функції згортання крові в осіб, які перехворіли на COVID-19.

Об'єкт і методи дослідження. До групи дослідження увійшли 77 реконвалесцентів, які перенесли COVID-19 протягом року. Групу порівняння склали 68 практично здорових людей, які не мали даних про перенесений COVID-19 в анамнезі. Було проведено опитування та огляд вищезазначених осіб, аналіз медичних карт, визначення показників коагулограми та рівня Ендотеліну-1 у крові.

Результати. Спостерігалось достовірне підвищення протромбінового часу на 6,2% та міжнародного нормалізованого відношення на 5,0%, зниження протромбінового індексу на 3,6% та активованого часткового тромбластинового часу на 4,9% у групі дослідження. Рівень ET-1 був вищим у групі дослідження на 39,7% відносно групи порівняння. Відповідні зміни цих показників були виразнішими у період 3-6 місяців після перенесеної хвороби.

Висновки. На тривале порушення згортальної функції крові, у досліджуваних, які перехворіли на COVID-19, вказувало подовження протромбінового часу, зменшення протромбінового індексу та збільшення міжнародного нормалізованого відношення відносно аналогічних показників здорових осіб. У період 3-6 місяців після хвороби ці зміни були достовірно виразнішими, ніж у групі в цілому. Активованний частковий тромбластиновий час загалом був нижчим у реконвалесцентів, навпаки у період 3-6 місяців після хвороби, він був вищим, ніж у групі порівняння.

Концентрація ендотеліну-1 була суттєво вища у тих, хто перехворів на коронавірусну хворобу, при цьому у період 3-6 місяців ця різниця була ще значнішою. Рівень ендотеліну-1 не залежав від наявності скарг, які свідчили про Long-COVID.

Зміни показників згортальної функції крові та ендотеліну-1 свідчать про тривалий запальний процес у пацієнтів з Long-COVID, що супроводжується ураженням ендотелію, активацією «зовнішнього» шляху згортання крові та підвищеним ризиком тромбоутворення.

Ключові слова: COVID-19, Long-COVID, коагуляція, ендотелін, запалення, здоров'я, згортальна функція крові.

INDICATORS OF BLOOD COAGULATION FUNCTION, CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1 AND LONG-COVID

Svitailo V. S., Chemych M. D.

Abstract. The aim of the study was to determine coagulation and Endothelin-1 as a biological marker of endothelial damage and to assess blood coagulation function in patients with COVID-19.

Object and research methods. The study group included 77 convalescents who had suffered from COVID-19 during the year. The comparison group consisted of 68 practically healthy people with no history of COVID-19. The above-mentioned individuals were interviewed and examined, medical records were analyzed, and coagulation and Endothelin-1 levels were determined.

Results. There was a significant increase in prothrombin time by 6.2% and international normalized ratio by 5.0%, a decrease in prothrombin index by 3.6% and activated partial thromboplastin time by 4.9% in the study group. The level of ET-1 was higher in the study group by 39.7% compared to the comparison group. The respective changes in these parameters were more pronounced in the period of 3-6 months after the disease.

Conclusions. Prolonged prothrombin time, decreased prothrombin index, and increased international normalized ratio in subjects with COVID-19 were indicative of a long-term impairment of blood coagulation function compared with similar indicators in healthy subjects. In the period of 3-6 months after the disease, these changes were significantly more pronounced than in the group as a whole. The activated partial thromboplastin time was generally lower in the convalescents, on the contrary, in the period of 3-6 months after the disease, it was higher than in the comparison group.

The concentration of endothelin-1 was significantly higher in those who had coronavirus disease, and this difference was even more significant in the period of 3-6 months. Endothelin-1 levels did not depend on the presence of complaints suggestive of Long-COVID.

Changes in blood coagulation function and endothelin-1 indicate a prolonged inflammatory process in patients with Long-COVID, accompanied by endothelial damage, activation of the "external" pathway of blood coagulation and an increased risk of thrombosis.

Key words: COVID-19, Long-COVID, coagulation, endothelin, inflammation, health, blood clotting function.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:Svitailo V. S.: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1003> ^{ABCDE}Chemych M. D.: <https://orcid.org/0000-0002-7085-5448> ^{ABCDEF}**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Svitailo Vladyslav Serhiiovych / Світайло Владислав Сергійович

Sumy State University / Сумський державний університет

Ukraine, 40007, Sumy, 9 Magistratskaya str. / Адреса: Україна, 40007, м. Суми, вулиця Магістратська 9

Tel.: +380506986866 / Тел: +380506986866

E-mail: v.svitailo@med.sumdu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 24.03.2024 / Стаття надійшла 24.03.2024 року
Accepted 22.08.2024 / Стаття прийнята до друку 22.08.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-186-197

UDC 617.753.2-036.8:519.91:616.89-008.19

¹Skrypnyk R. L., ²Drozdov V. O.**THE CHARACTER OF PATIENTS WITH MYOPIA AND ITS IMPORTANCE
IN THE FORMATION OF THE INTERNAL PICTURE OF THE DISEASE**¹Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)²British Ophthalmological Center (Kyiv, Ukraine)vladimirandco@gmail.com

The aim was to study the character of patients with myopia and its role in the formation of the internal picture of the disease.

36 men and 54 women with moderate myopia were examined. We used the «Personal questionnaire of the Bekhterev Institute» and the "Kettel Test" to study the internal picture of the disease and the patient's character.

Patients with myopia had such characterological features, as subordination, anxiety, conservatism, restraint, and high self-control, which influenced the formation of their internal picture of the disease. The structure of all diagnosed types of attitudes to the disease were sensitive, ergopathic, neurasthenic, paranoid, and euphoric types.