

© Світайло В.С., Чемич М.Д., Саєнко О.С., 2022
УДК 616.98:578.82/.83:616.1-039.36
DOI 10.11603/1681-2727.2022.4.13701

В.С. Світайло, М.Д. Чемич, О.С. Саєнко

LONG-COVID ТА АСОЦІЙОВАНІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА НЕРВОВОЇ СИСТЕМ

Сумський державний університет

З метою вивчення особливостей клінічного перебігу Long-COVID здійснили огляд наукових публікацій, які містять дані про Long-COVID як окремих патологічний стан, актуальну інформацію про його прояви, та деякі патофізіологічні механізми, що призводять до розвитку уражень серцево-судинної і нервової систем.

Висновки. *Визначення терміну Long-COVID як окремого стану в перебігу коронавірусної хвороби відбувалось у кілька етапів. Симптоми Long-COVID пов'язані з ураженням майже всіх систем органів. Ураження серцево-судинної системи є одними з домінуючих, при цьому є дані, що механізм таких уражень пов'язаний з порушеннями у системі згортання крові з утворенням мікротромбів. Також ураження серцево-судинної системи є основною причиною смерті хворих з Long-COVID. Співвідношення за статтю у випадку уражень серцево-судинної системи однакове, у той час як ураження нервової системи, інших органів і систем відбувається переважно у жінок. Деякі з існуючих даних вже знайшли додаткове підтвердження у результатах останніх досліджень, інші потребують його.*

Ключові слова: *коронавірусна інфекція, Long-COVID, клінічні ознаки, серцево-судинна система, нервова система, система згортання крові, міокардит, перикардит, ендотеліт, інсульт.*

Коронавірусна хвороба спричиняється SARS-CoV-2, який має велику кількість варіантів (близько 900) [1]. На початку пандемії основними були 4 варіанти, які, відповідно до класифікації ВОЗ, мали назви Альфа, Бета, Гамма та Дельта. Хвороба, яка була спричинена цими варіантами, характеризувалась тяжким ступенем з наявністю ускладнень і значним рівнем контагіозності [2].

Зараз у світі переважає штам Омікрон B.1.1.529, який має навіть більший рівень контагіозності, але спричиняє хворобу, що характеризується меншим рівнем тяжких випадків з розвитком ускладнень і смерті [3]. Спостерігається тенденція до збільшення випадків захворюваності, що зумовлена новим штамом Омікрон

XBV.1.5, який був виявлений в Україні вперше у мешканця Сумської області в січні 2023 р.

Динаміка захворюваності останніх двох років в Україні свідчить про те, що пік захворюваності в Україні спостерігався у середині лютого 2022 р., коли щотижня фіксувалось у середньому 35 000 нових випадків. Після значного зниження з травня 2022 р., у серпні почалось підвищення захворюваності, максимум якого припав на жовтень 2022 р., коли протягом тижня в середньому фіксувалось 14 000 нових випадків захворювання. З жовтня 2022 р. і по теперішній час спостерігається поступове зниження захворюваності. Динаміка захворюваності за аналогічний період у світі дещо відрізняється, але має тотожну загальну тенденцію до зниження [4, 5].

Оприлюднені результати досліджень стосовно Long-COVID були здійснені серед пацієнтів, які були інфіковані в період, коли переважали перші варіанти вірусу. Тривале спостереження за особами, які перенесли коронавірусну хворобу, виявляє характерні особливості тривалого її перебігу, розвиток ускладнень цієї недуги.

Уперше термін «Long-COVID» був запропонований у травні 2020 р. пацієнткою Еліса Перего як хештег у дописі у Твіттер, щоб описати її стан, який за симптомами відрізнявся від симптомів, що були описані в літературі на той момент [6, 7].

В одному з перших досліджень з цього приводу, результати якого були оприлюднені у 2021 р., Long-COVID визначався як «сукупність симптомів, що розвиваються під час та після підтвердженого або ймовірного випадку COVID-19 та тривають більше 28 днів». Також, наголошувалось, що відсутність антитіл до SARS-CoV-2 не може бути індикатором відсутності цього стану [8]. У цьому ж році група експертів за допомогою дельфійського методу дійшла консенсусу щодо визначення терміну Post-COVID (який, фактично, є синонімом терміну Long-COVID), як «стан, що розвивається в осіб з анамнезом ймовірної або підтвердженої інфекції, яка спричинена SARS-CoV-2, як правило, про-

тягом 3 міс. з моменту дебюту COVID-19 та характеризується наявністю симптомів протягом не менш як 2 міс. та неможливістю їх пояснення альтернативним діагнозом» [9]. За визначенням Національного інституту вдосконалення охорони здоров'я та медичної допомоги Великої Британії терміни Long-COVID та Post-COVID розрізняються, та визначаються як: Long-COVID – наявність симптомів більш ніж 4 тиж після інфікування, Post-COVID – наявність симптомів більш ніж 12 тиж після інфікування [10].

Зареєстрована розповсюдженість Long-COVID варіює у багатьох країнах: Великобританія 1,6-71,0 %, Німеччина 35-77 %, Китай 49-76 %, Африка 68 %, Індія 22 %, Бангладеш 16-46 %, Данія 1 %, Італія 5-51 %, США 16-53 %, Норвегія 61 % [8].

Натепер відомо понад 200 симптомів, які пов'язані з Long-COVID. Ці симптоми відображають ураження дихальної, серцево-судинної, нервової, репродуктивної, сечовидільної, опорно-рухової, травної, імунної (у т. ч. автоімунні захворювання) систем, органу зору, ЛОР-органів, шкіри, розлади психіки, а також такі загальні прояви, як слабкість, втомлюваність та ін. За даними, отриманими протягом тривалих когортних досліджень, найчастішими (>85 % респондентів) були ураження серцево-судинної, нервової, дихальної систем, опорно-рухового апарату, шлунково-кишкові розлади, та психічні порушення, такі як когнітивна дисфункція, сенсомоторні та емоційні розлади. Найбільш виснажливими симптомами респонденти визначали втомлюваність, порушення дихання та когнітивну дисфункцію [8].

Через 12 міс. після інфікування найчастіше визначаються біля 60 симптомів, які пов'язані з порушенням функції органів і систем, що перераховані вище. Серед них найчастіше реєстрували: аносмію, випадання волосся, чхання, порушення репродуктивної функції (утруднення еякуляції, зниження лібідо), задишку у спокої, підвищену втомлюваність, плевритний біль у грудях, осиплість голосу та гарячку.

Водночас основні симптоми, які виявлялись у пацієнтів через 12 міс. після інфікування, належать до трьох груп: неспецифічні симптоми (біль, втомлюваність і висипка), респіраторні симптоми (кашель з мокротинням і задишка) та психічні порушення (тривога, депресія, безсоння та «мозковий туман») [7].

Через методологічні застереження більшості опублікованих на даний момент досліджень, недосконалість вибірки, упереджений відбір у формування висновків і відсутність механізмів впливу на супутні захворювання, потрібна особлива обережність у спробі класифікувати та описати неврологічні симптоми. Натепер основні порушення з боку нервової системи розподілено на симптоми ураження центральної (ЦНС) та периферичної

нервової систем (ПНС). З боку ЦНС: втома, «мозковий туман», біль голови, розлади сну, когнітивні порушення, емоційні розлади, запаморочення; ПНС – м'язова слабкість, міалгії, гіпосмія, гіпогевзія, втрата слуху, шум у вухах, сенсомоторні порушення (гіпестезія, дизестезія, тремор) [11].

Факторами ризику, що сприяють розвитку Long-COVID, за даними когортних досліджень, є: жіноча стать, низький соціально-економічний рівень, куріння (у теперішній час та у минулому), підвищений індекс маси тіла (більше 30 кг/м²), належність до афро-карибського та змішаного етносу (порівняно з «білими» етнічними групами). Вік старше 30 років як фактор ризику піддається сумніву, оскільки при однофакторному аналізі він дійсно вказує на підвищений ризик Long-COVID, однак, за застосування корекції на вихідні коваріанти, ризик у осіб 30-39 років та більше 70 років виявився нижчим на 6 % та 25 % відповідно, ніж у осіб 18-30 років [7].

Супутніми захворюваннями, які найбільш асоціюються з Long-COVID, є ХОЗЛ, доброякісна гіперплазія простати, фіброміалгія, тривога, еректильна дисфункція, депресія, мігрень, розсіяний склероз, глютеніт хвороба та нездатність до навчання [7]. Частота неврологічних або психіатричних діагнозів становить 34 % протягом 6 міс. після інфікування SARS-CoV-2. Варто зазначити, що 13 % пацієнтів вперше отримали такий діагноз [12].

Кардіоваскулярні ускладнення та прояви Long-COVID є переважаючими причинами смерті хворих з Long-COVID, становлячи близько 40 % у її структурі [13].

Когортне дослідження, здійснене серед пацієнтів кардіологічної клініки Медичної школи Вашингтонського університету, дає наступну структуру кардіологічних ознак Long-COVID: більшість пацієнтів були молодими (середній вік 46,3 року), жінками, з множинними серцево-судинними симптомами, включно з болем у грудях (66 %), відчуттям серцебиття (59 %), задишкою при фізичному навантаженні (56 %), переднепритомним станом (41 %), втомлюваністю (30 %), задишкою (20 %) і набряком нижніх кінцівок (14 %). Із 100 пацієнтів 37 було здійснено магнітно-резонансну томографію, з них лише в 1 були ознаки міокардиту [10].

Основними кардіоваскулярними захворюваннями, що фіксуються у період протягом 12 міс. після інфікування, є: цереброваскулярні захворювання (підвищується ризик транзиторних ішемічних атак або інсульту), аритмії (миготлива аритмія, шлуночкові аритмії та тріпотіння передсердь), запальні хвороби серця й перикарда (міокардит і перикардит), ішемічна хвороба серця (стенокардія, ішемічна кардіоміопатія, інфаркт міокарда) та інші серцево-судинні захворювання (неішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця) [14].

Пропонується кілька причин розвитку ураження міокарда: пряме цитотоксичне ураження, порушення регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліт і тромбоутворення, а також порушення регуляції імунної відповіді з утворенням цитокінів. Ці патофізіологічні механізми спостерігаються як при Long-COVID, так і при поствакцинних ускладненнях, і проявляються у вигляді вірусного, автоімунного міокардиту, ураження правого шлуночка, постуральної ортостатичної тахікардії, та, у найтяжчих випадках – у вигляді інфаркту міокарда. Ураження міокарда внаслідок імунної запальної реакції спостерігається переважно протягом 1-2-го тиж захворювання, пряма цитотоксична дія вірусу проявляється на 2-4-й тиж недуги, а тромбоемболічні ускладнення та автоімунний механізм починає переважати після 4-го тижня [15].

У дослідженнях, які використовували дані розтинів померлих у період Long-COVID, встановлено, що ознаки міокардиту спостерігались досить рідко, приблизно у 7-14 % випадків, у той час як інтерстиційна макрофагальна інфільтрація – у 86 % [16, 17]. Вивчення гістологічної структури серця після розтину вказує на наявність підвищеного утворення фібринових тромбів (у 80 %), а не ішемічного ураження (13 %) чи міокардиту (33 %) [18]. Результати інших досліджень вказують на підвищену експресію протромботичних факторів (фактор VIII, протромбін) в осіб, які вже не перебувають у гострому періоді [19].

Висувається гіпотеза, що однією з причин ускладнень і захворювань, які асоційовані з Long-COVID, зокрема ураження серцево-судинної системи, можуть бути порушення коагуляції крові з утворенням мікротромбів. Склад останніх відрізняється від згустків, які утворюються при нормальному процесі згортання крові та складаються з амілоїдної форми фібрину, яка стійка до фібринолізу [20]. Подібне утворення мікротромбів, спричинене підвищенням рівня фактора фон Віллебранда та дисрегуляцією рівня Р-селектину спостерігалось також у хворих у гострий період COVID у період 2020-2021 рр. [21]. Також є повідомлення про незначне підвищення згортання крові у пацієнта з варіантом вірусу Омікрон [22]. У дослідженні серед пацієнтів з Long-COVID мікротромби були знайдені у зразках крові кожного з них [20]. Посилення коагуляції крові пов'язують із впливом S-протеїну – у дослідженні додавання цього білка до плазми здорових осіб викликало утворення амілоїдних згустків фібрину, стійких до фібринолізу [23]. Механізм цього впливу пояснюється тим, що S-білок під час інфікування піддається протеолізу на поверхні клітин фуриноподібними ферментами та сериновими протеазами, такими як трансмембранна протеаза серин 2 (TMPRSS2), а також продовжує розщеплюватись під час подальшо-

го запалення, у тому числі за допомогою нейтрофілів, які продукують серинову протеазу – еластазу нейтрофілів. *In vitro* вплив останньої на S-протеїн призводив до розщеплення останнього з утворенням пептидів, які мали амілоїдогенні властивості та формували амілоїдні фібрили. Додавання суміші цих фібрил під час утворення фібрину призводило до утворення фібрину, який був стійким до впливу плазміну та пригнічувало фібриноліз [24].

Іншим механізмом порушення функції серцево-судинної системи є розлади функціонування осі «мозок-серце» внаслідок ураження деяких структур мозку. Ділянки, розподілені по всій нервовій системі, включаючи передню острівцеву кору, передню поясну кору, мигдалеподібне тіло, гіпоталамус, періакведуктальну сіру речовину, парабрахіальне ядро та кілька ділянок довгастого мозку, здійснюють послідовний контроль над серцевою функцією. Ці зони критично залучені в емоційну поведінку, реакції на стрес і гомеостатичні рефлексії та впливають на частоту серцевих скорочень і серцеву скоротливість через симпатичну та парасимпатичну нервові системи [25]. Результати систематичних оглядів вказують на достовірне підвищення після гострих мозкових катастроф рівня серцевих біомаркерів, які є індикаторами ураження серця [26]. Порушення структури рибонуклеїнових кислот у клітинах мозку та серця, яке спричинене реплікацією вірусу, а також активацією інтерферон-залежних генів, може бути причиною гіперметаболічного стану та порушення апоптозу інфікованих клітин серця [27].

Вакцинація проти COVID-19 знижує ризик тяжких ускладнень та, навіть, полегшує симптоми Long-COVID. Водночас є дані про нечасті побічні кардіоваскулярні прояви вакцин. Так, мРНК та векторні вакцини були пов'язані з випадками автоімунного міокардиту та вакцин-індукованого протромботичного синдрому [28]. Останній виникає дуже рідко після першої дози вакцини та може бути фатальним, міокардит виникає частіше, після другої дози мРНК вакцини, але є більш безпечним, оскільки більшість випадків самостійно зникає [29].

Триває когортне дослідження серед дітей і підлітків, які не підлягали госпіталізації з приводу COVID-19, результатами якого плануються отримання даних для майбутніх інтервенційних досліджень, а також визначення термінів Long-COVID та Post-COVID у дітей та підлітків. Учасники будуть опитані щодо наявності симптомів у періоди 3, 6, 12 та 24 міс., завершення дослідження планується у березні 2024 р. [30].

Також за сприяння та безпосередньої участі Національного Інституту Здоров'я США розпочато ініціативу RECOVER, метою якої є низка досліджень за участю добровольців для вивчення симптомів Long-COVID з

метою розробки дієвих методів лікування та профілактики. У межах цієї ініціативи здійснене дослідження, за результатами якого симптоми Long-COVID за частотою поділяються на 4 основні групи. Перша група – найчастіші (34 %) симптоми ураження нирок і серцево-судинної системи. Друга (33 %) – порушення дихання та сну, тривожність, біль голови та біль у грудях. Третя (23 %) – ураження опорно-рухової системи, та четверта (10 %) – респіраторні симптоми. Співвідношення чоловіків і жінок у першій групі становило 1:1, в інших групах переважали жінки (до 60 %), що підтверджує попередні дослідження [31].

Ми здійснюємо дослідження серед осіб, які перенесли коронавірусну хворобу протягом останніх 12 міс., з метою виявлення впливу SARS-CoV-2 на систему згортання крові та розвиток віддалених ускладнень з ураженням серцево-судинної системи.

Методи, що застосовуються у дослідженні: аналіз документів (перебіг захворювання, наявність тромботичних ускладнень або змін реологічних властивостей під час захворювання), загальноклінічні (опитування, огляд, об'єктивне обстеження), інструментальні (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, електрокардіографічне дослідження) з метою підтвердження ускладнень, лабораторні: визначення кількості лейкоцитів та тромбоцитів (у тому числі PLT, PDW, MPV), коагулограма (визначення фібриногену, АЧТЧ, протромбінового часу, МНО, РФМК), серологічні (визначення рівня фактора VIII, тромбоксану B2 (ІФА), ендотеліну-1) та статистичні.

На підставі вивчення епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних очікується встановлення зв'язку змін у системі згортання крові з розвитком віддалених ускладнень з ураженням серцево-судинної системи, що дозволить розробити алгоритм прогнозування розвитку таких ускладнень у хворих та реконвалесцентів.

Література

1. Scher, E., O'Toole, Á., & Rambaut, A. (n.d.). *Cov-Lineages*. Cov-Lineages. https://cov-lineages.org/lineage_list.html.
2. Campbell, F., Archer, B., Laurenson-Schafer, H., Jinnai, Y., Konings, F., Batra, N., Pavlin, B., Vandemaële, K., Van Kerkhove, M. D., Jombart, T., Morgan, O., & le Polain de Waroux, O. (2021). Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*, 26 (24). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.24.2100509>
3. Nyberg, T., Ferguson, N. M., Nash, S. G., Webster, H. H., Flaxman, S., Andrews, N., Hinsley, W., Bernal, J. L., Kall, M., Bhatt, S., Blomquist, P., Zaidi, A., Volz, E., Aziz, N. A., Harman, K., Funk, S., Abbott, S., Hope, R., Charlett, A., . . . Thelwall, S. (2022). Comparative

Висновки

1. В Україні та в цілому у світі знижується захворюваність на COVID-19, при цьому її максимальний рівень в осінньо-зимовий період 2022-2023 рр. зменшився в Україні порівняно з максимальним рівнем захворюваності за аналогічний період 2021-2022 рр. на 40 %, у світі – на 16,9 %. Розповсюдженість Long-COVID у країнах світу становить від 1 до 76 % та у середньому складає 42,9 %.

2. У структурі ускладнень, які асоційовані з Long-COVID, захворювання серцево-судинної системи є одними з домінуючих, та складають, за різними даними, від 34 до 66 %. Частота неврологічних або психіатричних діагнозів становить 34 % протягом 6 міс. після інфікування SARS-CoV-2.

3. Захворювання серцево-судинної системи переважають у структурі причин смерті при Long-COVID, становлячи у середньому 40 % серед усіх причин. Ураження серцево-судинної системи переважно відбувається за рахунок утворення мікротромбів і порушення регуляції імунної відповіді, пов'язаної з вірусним навантаженням. Іншим механізмом ураження серця є порушення функціонування осі «мозок-серце», спричинене патофізіологічними процесами та порушенням синтезу нуклеїнових кислот під час вірусної реплікації та імунної відповіді. Враховуючи утворення мікротромбів у хворих не тільки у гострий період хвороби, але й у період Long-COVID, припускається важлива роль цього процесу у розвитку Long-COVID, але ця гіпотеза потребує додаткових досліджень з метою її підтвердження або спростування.

4. З метою підтвердження важливої ролі порушень механізмів згортання крові у розвитку уражень серцево-судинної системи при Long-COVID ми здійснюємо дослідження, результатом якого буде можливість за допомогою рутинних методів дослідження прогнозувати розвиток таких уражень.

analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. *The Lancet*, 399 (10332), 1303–1312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00462-7)

4. *Ukraine: Coronavirus pandemic country profile*. (n.d.). Our World in Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/ukraine>.

5. Podavalenko, A., Malysh, N., Zadorozhna, V., Chemych, M., Birukova, S., & Chorna, I. (2022). The current epidemic situation of infections with airborne transmission of viral etiology in Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 21 (3), 610–619. <https://doi.org/10.3329/bjms.v21i3.59575>

6. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid" – *The BMJ*. (n.d.). The BMJ. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/>.
7. Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., Williams, T., Gokhale, K. M., Taverner, T., Chandan, J. S., Brown, K., Simms-Williams, N., Shah, A. D., Singh, M., Kidy, F., Okoth, K., Hotham, R., Bashir, N., Cockburn, N., Lee, S. I., Turner, G. M., ... Haroon, S. (2022). Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
8. Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
9. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (n.d.). World Health Organization (WHO). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
10. Tanni, S. E., Tonon, C. R., Gatto, M., Mota, G. A. F., & Okoshi, M. P. (2022). Post-COVID-19 syndrome: Cardiovascular manifestations. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.054>
11. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8)
12. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8 (5), 416–427. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00084-5)
13. Uusküla, A., Jürgenson, T., Pisarev, H., Kolde, R., Meister, T., Tisler, A., Suija, K., Kalda, R., Piirsoo, M., & Fischer, K. (2022). Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection: A national cohort study from Estonia. *The Lancet Regional Health – Europe*, 100394. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100394>
14. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, 28 (3), 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
15. Raman, B., Bluemke, D. A., Lüscher, T. F., & Neubauer, S. (2022). Long COVID: Post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*, 43 (11), 1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
16. Basso, C., Leone, O., Rizzo, S., De Gaspari, M., van der Wal, A. C., Aubry, M.-C., Bois, M. C., Lin, P. T., Maleszewski, J. J., & Stone, J. R. (2020). Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. *European Heart Journal*, 41(39), 3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
17. Halushka, M. K., & Vander Heide, R. S. (2021). Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular Pathology*, 50, 107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
18. Bois, M. C., Boire, N. A., Layman, A. J., Aubry, M.-C., Alexander, M. P., Roden, A. C., Hagen, C. E., Quinton, R. A., Larsen, C., Erben, Y., Majumdar, R., Jenkins, S. M., Kipp, B. R., Lin, P. T., & Maleszewski, J. J. (2020). COVID-19-associated non-occlusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050754>
19. von Meijenfeldt, F. A., Havervall, S., Adelmeijer, J., Lundström, A., Magnusson, M., Mackman, N., Thalin, C., & Lisman, T. (2021). Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Advances*, 5 (3), 756–759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003968>
20. Pretorius, E., Venter, C., Laubscher, G. J., Kotze, M. J., Oladejo, S. O., Watson, L. R., Rajaratnam, K., Watson, B. W., & Kell, D. B. (2022). Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovascular Diabetology*, 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01579-5>
21. Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Venter, C., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2021). TEG®, microclot and platelet mapping for guiding early management of severe COVID-19 coagulopathy. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (22), 5381. <https://doi.org/10.3390/jcm10225381>
22. Bunch, C. M., Moore, E. E., Moore, H. B., Neal, M. D., Thomas, A. V., Zackariya, N., Zhao, J., Zackariya, S., Brenner, T. J., Berquist, M., Buckner, H., Wiarda, G., Fulkerson, D., Huff, W., Kwaan, H. C., Lankowicz, G., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Pretorius, E., ... Walsh, M. M. (2022). Immuno-Thrombotic complications of COVID-19: Implications for timing of surgery and anticoagulation. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.889999>
23. Grobbelaar, L. M., Venter, C., Vlok, M., Ngoepe, M., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Steenkamp, J., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2021). SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *Bioscience Reports*, 41 (8). <https://doi.org/10.1042/bsr20210611>
24. Nyström, S., & Hammarström, P. (2022). Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of the American Chemical Society*. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c03925>
25. Palma, J. A., & Benarroch, E. E. (2014). Neural control of the heart: Recent concepts and clinical correlations. *Neurology*, 83 (3), 261–271. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000605>
26. Xu, C., Zheng, A., He, T., & Cao, Z. (2020). Brain–Heart axis and biomarkers of cardiac damage and dysfunction after stroke: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (7), 2347. <https://doi.org/10.3390/ijms21072347>
27. Jusic, A., Stellos, K., Ferreira, L., Baker, A. H., & Devaux, Y. (2022). (Epi)transcriptomics in cardiovascular and neurological complications of COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.jmccpl.2022.100013>
28. Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., Weisser, K., Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384 (22), 2092–2101. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840>
29. Larson, K. F., Ammirati, E., Adler, E. D., Cooper, L. T., Hong, K. N., Saponara, G., Couri, D., Cereda, A., Procopio, A., Cavalotti, C., Oliva, F., Sanna, T., Ciconte, V. A., Onyango, G., Holmes, D. R., & Borgeson, D. D. (2021). Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. *Circulation*, 144 (6), 506–508. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055913>
30. Non-hospitalised children & young people (CYP) with long covid (the clock study). (n.d.). Search – NIHR Funding and Awards. <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/COV-LT-0022>
31. Zhang, H., Zang, C., Xu, Z., Zhang, Y., Xu, J., Bian, J., Morozyuk, D., Khullar, D., Zhang, Y., Nordvig, A. S., Schenck, E. J., Shenkman, E. A., Rothman, R. L., Block, J. P., Lyman, K., Weiner, M. G., Carton, T. W., Wang, F., & Kaushal, R. (2022). Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02116-3>

LONG-COVID AND ASSOCIATED INJURIES OF THE CARDIOVASCULAR AND NERVOUS SYSTEMS

V.S. Svitailo, M.D. Chemych, O.S. Saienko
Sumy State University

SUMMARY. In order to study the peculiarities of the clinical course of Long-COVID, a review of scientific publications containing data on Long-COVID as a separate pathological condition, relevant information on its manifestations, and some pathophysiological mechanisms leading to the development of lesions of the cardiovascular and nervous systems was conducted. Conclusions. The definition of the term Long-COVID as a separate condition in the course of coronavirus disease took place in several stages. Symptoms of Long-COVID are associated with damage to almost all organ systems. Cardiovascular lesions are among the most common, and there is evidence that the mechanism of such lesions is associated with disorders in the blood clotting system with the formation of microthrombi. In addition, cardiovascular damage is the main cause of death in patients with Long-COVID. The gender ratio in the case of cardiovascular damage is the same, while damage to the nervous system and other organs and systems occurs mainly in women. Some of the existing data have already found additional confirmation in the results of recent studies, while others need to be confirmed.

Key words: coronavirus infection; Long-COVID; clinical signs; cardiovascular system; nervous system; blood coagulation system; myocarditis; pericarditis; endothelium; brain-heart axis; stroke; good health and well-being.

Відомості про авторів:

Світайло Владислав Сергійович – аспірант, викладач-стажист, Сумський державний університет; e-mail: v.svitailo@med.sumdu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1003>

Чемич Микола Дмитрович – д. мед. н., професор, Сумський державний університет, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: n.chemych@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7085-5448>

Сасенко Олександр Сергійович – аспірант, викладач-стажист, Сумський державний університет; e-mail: o.saienko@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-6606>

Information about the authors:

Svitailo V. S. – postgraduate student, teacher-trainee of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Sumy State University; e-mail: v.svitailo@med.sumdu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1003>

Chemych M. D. – MD, Professor, Sumy State University, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology; e-mail: n.chemych@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7085-5448>

Saienko O. S. – postgraduate student, teacher-trainee of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Sumy State University; e-mail: o.saienko@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2328-6606>

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.11.2022 р.