

Статья

# Влияние инфекции COVID-19 у здоровых людей на сердечную функцию и биомаркеры транспорта кислорода, свертывания крови и воспаления

Надежда Григорьевна Гуманова , Александр У. Горшков , Наталья Л. Богданова \*  и Андрей И. Королев

Национальный научно-исследовательский центр профилактической медицины (НИЦПМ), Петроверигский, 10, корпус 3, 101990 Москва, Россия; [gumanova@mail.ru](mailto:gumanova@mail.ru) (N.G.G.); [agorshkov@gnicpm.ru](mailto:agorshkov@gnicpm.ru) (A.U.G.); [akorolev@gnicpm.ru](mailto:akorolev@gnicpm.ru) (A.I.K.)  
\* Корреспонденция: [natalia2842@mail.ru](mailto:natalia2842@mail.ru) или [nlbogdanova@gnicpm.ru](mailto:nlbogdanova@gnicpm.ru); Тел: +7-(499)-553-6851

**Аннотация: История вопроса:** Считается, что проявления, тяжесть и смертность при COVID-19 связаны с изменениями различных гематологических параметров и иммунитета. Связь иммуноглобулин G антител против коронавируса, связанного с тяжелым острым респираторным синдромом (IgG-SARS), с функцией сердца, гематологическими и биохимическими показателями у внешне здоровых людей изучена недостаточно. **Методы:** Настоящее перекрестное исследование включало 307 здоровых добровольцев (возраст 24-69 лет;  $44,8 \pm 8,6$  года; 80,4% мужчин) и было начато в 2019 г. перед пандемией COVID-19. Эпизоды COVID-19 были подтверждены выявлением IgG-SARS против SARS-CoV-2 S1 RBD с целью выявления 70 IgG-SARS-позитивных и 237 негативных участников. С помощью эхокардиографии оценивались многочисленные ультразвуковые характеристики, в крови определялись 15 гематологических и биохимических показателей. Описательный и сравнительный анализ проводился в зависимости от IgG-SARS-статуса участников. **Результаты:** По данным многомерного логистического регрессионного анализа, индекс массы левого желудочка, митральное отношение пиковой скорости раннего и позднего диастолического наполнения или скорости потока через митральный клапан, а также время замедления раннего митрального притока были снижены ( $p < 0,05$ ) у IgG-SARS-позитивных участников по сравнению с IgG-SARS-негативными участниками. Скорость оседания эритроцитов и количество тромбоцитов были незначительно повышены, а гемоглобин крови снижен у IgG-SARS-позитивных участников по сравнению с IgG-SARS-негативными участниками. **Выводы:** На наполнение ЛЖ, воспаление, свертываемость крови и гемоглобин, по-видимому, оказывает влияние инфекция COVID-19 у здоровых людей. Наши наблюдения способствуют определению уязвимых мест у внешне здоровых людей с длительным течением COVID-19. Эти уязвимые места могут быть более серьезными у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями.

**Ключевые слова:** COVID-19; эхокардиография; индекс массы левого желудочка; соотношение между волнами E и A; время замедления раннего митрального притока; биомаркеры



**Цитирование:** Гуманова Н.Г., Горшков А.У., Богданова Н.Л., Королев А.И. Влияние инфекции COVID-19 у здоровых людей на сердечную функцию и биомаркеры транспорта кислорода, свертывания крови и воспаления. *Вирусы* 2023, 15, 1623. <https://doi.org/10.3390/v15081623>

Академические редакторы:  
Синтия Дердейн

и Инъчжун Шэнь

Получено: 5 июня 2023 г.

Пересмотрено: 19 июля 2023 г.

Принято: 24 июля 2023 г.

Опубликовано: 25 июля 2023 г.

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Copyright:** © 2023 by the authors.  
Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Данная статья является статьей открытого доступа и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY)

## 1. Введение

В 2023 г. Генеральный директор ВОЗ определил, что COVID-19 является установленной и продолжающейся проблемой здравоохранения, которая больше не представляет собой чрезвычайную

ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение. Последствия инфекции COVID-19 представляют собой потенциальную проблему для здоровья сердечно-сосудистой системы во всем мире [1]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается острая сердечная недостаточность, включая острую сердечную недостаточность (3-33%), кардиогенный шок (9-17%), ишемию или инфаркт миокарда (0.9-11%), дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) (10-41%), дисфункцию правого желудочка (33-47%) и бивентрикулярную дисфункцию (3-15%), стрессовую кардиомиопатию (2-5,6%), аритмии (9-17%), венозную тромбоэмболию (23-27%) и артериальный тромбоз, обусловленный вирус-опосредованной коагулопатией (обзор см. в [2]). По последним данным, диастолическая дисфункция также является частой находкой у госпитализированных пациентов с COVID-19, частота которой составляет от 46 до 81% [3,4]. Сведения о здоровых людях с инфекцией COVID-19 в анамнезе крайне скудны. Ранее нами было показано, что аденовирус

инфекция может быть этиологическим фактором фибрилляции предсердий [5]. Таким образом, вирусная инфекция может оказывать вредное воздействие на функцию сердца за счет механизмов, связанных с транскрипционными и посттрансляционными модификациями, которые нарушают работу глп-соединений, влияют на иммунный ответ или опосредуют развитие кардиомиопатии в период активной инфекции [6]. Сведения о нарушениях сердечной деятельности после COVID-19 у здоровых людей ограничены. Эхокардиография является широко доступным методом оценки структурно-функциональных характеристик сердца. Мы поставили перед собой цель сравнить эхокардиографические характеристики и уровни рутинных маркеров крови у здоровых участников, набранных в рамках исследования 2019-2021 годов, изначально не связанного с COVID-19 [7]. Набор этой когорты был начат до пандемии и продолжался во время пандемии, а полученные данные были использованы для сравнительного анализа групп иммуноглобулин G антитела против коронавируса, связанного с тяжелым ОРВИ (IgG-SARS)-положительных и IgG-SARS-отрицательных участников настоящего исследования.

## 2. Материалы и метод

### 2.1. Участники

В перекрестное исследование микроциркуляции были включены здоровые добровольцы (N = 307; возраст 24 года и старше) без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и значимых сопутствующих болезней. Критериями включения были лица старше 18 лет, добровольно согласившиеся принять участие в исследовании микроциркуляции. Набор участников проводился в 2019 (N = 80), 2020 (N = 129) и 2021 (N = 98) годах в Национальном научно-исследовательском центре профилактической медицины (НИЦПМ), Москва, Россия [7]. Обследование участников включало оценку исходных характеристик сердечно-сосудистой системы с помощью эхокардиографии, расчет индекса SCORE и биохимических показателей крови на момент визита при наборе.

Критерии исключения: любые острые воспалительные процессы, в том числе в полости рта или на зубах, на момент поступления в исследование; гематологические заболевания; фракция выброса левого желудочка менее 40%; сахарный диабет; хроническая почечная, печеночная или сердечная недостаточность; онкологические заболевания; психические заболевания; аутоиммунные заболевания; любая сахароснижающая терапия; любая холестеринснижающая терапия; беременность; кормление грудью.

Протокол исследования был одобрен местным независимым комитетом по этике НРКПМ; номер протокола: 01/01-2019 (12 февраля 2019 г.) и соответствовал рекомендациям Хельсинкской декларации и ВОЗ. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и на предоставление доступа к своим персональным данным.

### 2.2. Общий экзамен

Масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг с помощью электронных весов (Seca Ltd., Гамбург, Германия). Рост измеряли с помощью стадиометра с точностью до 0,1 см (Seca Ltd.). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по уравнению:  $\frac{\text{вес}}{\text{рост}^2}$  (кг/м<sup>2</sup>).

### 2.3. Эхокардиография

Сбор данных, включая размеры и форму сердца, размеры желудочков, насосную способность, локализацию повреждений тканей, проводили в день визита в соответствии со стандартами эхокардиографии Межсоюзной комиссии по аккредитации лабораторий эхокардиографии (ICAEL) на ультразвуковой системе GE Vivid E95 с датчиком 5,1 МГц. Постобработку изображений проводили с помощью программного обеспечения EchoPAC BT13 Viewing (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) [8]. Использовались режимы двумерной эхокардиографии М или 2D и В, импульсно-волновой и непрерывно-волновой доплерографии в положении

лежа, которые выполнялись с помощью эхокардиографической системы Vivid7 Dimension/Vivid 7 PRO (версия 6.0.x, GE Healthcare, Мюнхен, Германия). Диаметр полостей и индекс массы ЛЖ определяли линейным методом на границе раздела "кровь-ткань". Систолическая функция ЛЖ оценивалась по фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ), определяемой по методу Симпсона, и глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПДЛЖ). Ненормальная LVEF определялась как <50%. Диастолическая функция, левый

индексированный объем предсердия (LA) и другие параметры оценивались в соответствии с современными рекомендациями [9]. Ненормальная диастолическая функция определялась как отношение E/A митрального клапана  $\leq 0,8$  и  $\geq 2$  у мужчин и женщин [10]. Для оценки значений систолического (SBP) и диастолического артериального давления (DBP) использовался амбулаторный 24-часовой мониторинг артериального давления с помощью портативной системы Spacelabs Medical (Heleige, Nurnberg, Германия). Офисное систолическое и диастолическое артериальное давление измерялось на правой руке после 5-10 мин спокойного отдыха дважды, для расчетов использовались средние значения.

#### 2.4. Взятие проб крови

Кровь забирали из локтевой вены после 12-14-часового голодания в день посещения. Сыворотку получали центрифугированием при 1000 g в течение 15 мин при температуре 4 °C. Образцы сыворотки и плазмы аликвотировались и хранились при температуре -25 °C.

#### 2.5. Анализы крови

Рутинные исследования проводились в НЦКПМ по специальным методическим рекомендациям, утвержденным Центром внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований РФ ([www.fsvok.ru](http://www.fsvok.ru), (дата обращения: 10.09.2021)). Клинические анализы крови выполнялись на автоматическом гематологическом анализаторе MEK-8222 K (Nihon Kohden, Saitama, Japan). Сывороточные уровни аланиновой аминотрансферазы (U/L), аспартатаминотрансферазы (U/L), мочевиной кислоты (мг/дл), креатинина (мкмоль/л), общего холестерина (ммоль/л), холестерин (ммоль/л) после осаждения апоВ-содержащих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ммоль/л) определяли с помощью автоанализатора Architect c8000 и реактивов фирмы Abbot Diagnostics, Lake Forest, IL, USA. Уровень ЛПНП-холестерина (ммоль/л) рассчитывали по уравнению Фридвальда в образцах с уровнем триглицеридов сыворотки ниже 4,5 ммоль/л. С-реактивный белок (СРБ; мг/л) определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом с высокой чувствительностью, усиленным частицами латекса (универсальный диапазон 0,3-350 мг/л; высокочувствительный диапазон 0,05-20 мг/л) с использованием анализатора Architect c8000 и реагентов фирмы Abbot Diagnostics. Уровень глюкозы в плазме (ммоль/л) определяли гексокиназным методом с использованием того же автоанализатора и реагентов Abbot Diagnostics.

#### 2.6. Выявление IgG-антител против SARS-CoV-2 S1 RBD

Иммуноферментный анализ для качественного выявления IgG-антител против SARS-CoV-2 S1 RBD (IgG-SARS) проводили с использованием набора анти-SARS-CoV-2 ELISA E111-IVD (Mediagnost, Kusterdingen, Germany) методом двухстадийного иммуноферментного анализа с рекомбинантным SARS-CoV-2-S1 receptor binding domain (RBD) в соответствии с инструкцией производителя, как описано в другой работе [7]. Для растворения реагентов использовали деионизированную воду ("Аквасмарт", Москва, Россия). Образцы считались антителоположительными при  $>5$ -кратном значении отсечки или если оптическая плотность превышала 0,830. Образцы с образцами со значением оптической плотности  $<3$ -кратного отсечения считались антителоотрицательными. Образцы от 3-кратного до 5-кратного значения отсечения или с промежуточными значениями оптической плотности считались погранично положительными. Значения отсечки были выбраны таким образом, чтобы с высокой вероятностью исключить ложноположительные результаты. Чувствительность анализа составила 95,55%, специфичность - 98,36%, межаналитическая дисперсия - 10,6% [11].

#### 2.7. Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 23 и Statistica версии 8.0 (StatSoft, Inc., США). Некоторые кластеры данных не прошли тест

---

Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения, поэтому для всех расчетов использовались непараметрические тесты. Непрерывные переменные представлены как среднее  $\pm$  SD, а категориальные - в процентах. Объем и мощность выборки оценивали с помощью онлайн-калькулятора Samp-size <https://sampsizе.sourceforge.net/iface/s2.html#nm> (дата обращения: 10.09.2021). Сравнение между двумя группами проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки различий между группами использовались критерий Хи-квадрат, двухсторонний точный тест Фишера и отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). В случае категориального

Значимость OR подтверждалась с помощью теста Хи-квадрат-Вальда. Значения  $p < 0,05$  считались значимыми.

### 3. Результаты

В настоящее кросс-секционное исследование вошли 307 добровольцев в возрасте от 24 до 69 лет ( $44,8 \pm 8,6$ ; 80,4% мужчин), включенных в исследование микроциркуляции в 2019-2021 годах [7]. Все участники не имели жалоб на ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, тромботические события и серьезные сопутствующие заболевания. Общие, клинические, эхокардиографические и биохимические характеристики приведены в табл. 1. В целом клинические и биохимические показатели варьировали в пределах нормы, что свидетельствует о том, что участники были внешне здоровы. IgG-SARS были определены в образцах крови всех участников. Только 20% IgG-SARS-положительных участников сообщили о наличии у них респираторных заболеваний до зачисления в исследование и в течение 27-476 дней наблюдения по телефону к моменту окончания исследования в 2022 году [7].

**Таблица 1.** Общая, эхокардиографическая и биохимическая характеристика общей когорты (N = 307).

Параметры	Среднее	S.D.
Возраст (лет)	44.8	8.6
Высота (см)	175.2	8.4
BMI	27.2	4.3
SBP в офисе (мм рт. ст.)	125.4	14.9
ДБП в офисе (мм рт. ст.)	82.3	9.9
SBP при 24-часовом мониторинге (мм рт.ст.)	123.4	12.9
ДБП при 24-часовом мониторинге (мм рт. ст.)	80.5	9.1
SCORE (%)	1.85	2.3
<b>Эхокардиография (нормальный диапазон)</b>		
AoSV (2,9-4,5 см)	3.3	0.4
LA (2,7-4,0 см)	3.6	0.4
Объем ЛА (37-94 мл)	51.4	13.9
LAVI (15-34 мл/м <sup>2</sup> )	25.6	5.7
LVIDd (3,5-5,6 см)	4.9	0.5
ЛВИДы (2,0-4,0 см)	2.7	0.4
LVEDV (90-150 мл)	105.1	26.5
LVESV (14-61 мл)	36.6	12.7
SV (50-100 мл)	69.0	16.2
CO (5-8 L)	4.7	1.1
LVEF (52-72%)	65.2	4.6
IVSd (0,6-1,0 см)	1.0	0.2
LVPWd (0,6-1,0 см)	0.9	0.1
LVM (67-224 г)	163.4	44.0
LVMi (43-115 г/м <sup>2</sup> )	80.9	16.9
Амплитуда открытия аортального клапана (>1,5 см)	2.1	0.2
Объем РА (24-81 мл)	44.2	13.1
RVOT (<36 мм)	2.8	0.3
ПА (15-25 мм)	2.0	0.3
sPAP (<36 мм рт. ст.)	22.3	4.6
IVC (0,97-2,26 см)	1.8	0.2
E/A (0,8-2,0)	1.2	0.3
DT (<220 мс)	181.9	26.8
E/e' (>6)	6.6	1.9
Толщина эпикардального жира (0,9-13,5 мм)	4.8	4.2
Регургитация аортального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	75.3; 23.4; 0.1	NA
Регургитация митрального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	4.2; 94.5; 0.65	NA
Регургитация на трикуспидальном клапане; степень 0, 1, 2 (%)	3.6; 95.4; 0.3	NA
Регургитация легочно-аортального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	2.9; 97.1; 0	NA

**Таблица 1.** *Конт.*

Параметры	Среднее	S.D.
Обычные биохимические маркеры (нормальный диапазон)		
ESR (0-29 мм/ч)	7.28	4.95
Эритроциты (3,8-5,9 × 10 <sup>12</sup> /л)	4.95	0.81
Гемоглобин (116-166 г/л)	149.88	18.48
Лейкоциты (4-11 × 10 <sup>9</sup> /л)	6.49	1.77
Тромбоциты (150-450 × 10 <sup>9</sup> /л)	223.24	47.95
Общий холестерин (<5,2 ммоль/л)	5.54	1.05
Холестерин ЛПВП (>1 ммоль/л)	1.41	0.42
Холестерин ЛПНП (<3,4 ммоль/л)	3.49	0.93
Триглицериды (<1,7 ммоль/л)	1.47	1.05
Глюкоза (3,9-5,6 ммоль/л)	5.85	1.79
C-реактивный белок (<3 мг/л)	2.23	5.32
Мочевая кислота (2,7-8,5 мг/дл)	5.90	1.44
Креатинин (44-106 мкмоль/л)	80.57	14.68
Аланиновая аминотрансфераза (4-36 Ед/л)	26.18	17.81
Аспаратаминотрансфераза (8-33 Ед/л)	22.7	15.02

АoSV - диаметр аортальных синусов Вальсальвы; LA - передне-задний размер левого предсердия; LAVI - индекс объема левого предсердия; LVIDd - внутренний диаметр левого желудочка в конце диастолы; LVIDs - внутренний диаметр левого желудочка в конце систолы; LVEDV - объем левого желудочка в конце диастолы (биплан); LVESV - объем левого желудочка в конце систолы (биплан); SV - ударный объем; CO - сердечный выброс; LVEF - фракция выброса левого желудочка (биплан); IVSd - толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы; LVPWd - толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы; LVM - масса левого желудочка; LVMI - индекс массы левого желудочка; RA - объем правого предсердия; RVOT - проксимальный диаметр выносящего тракта правого желудочка; PA - диаметр основной легочной артерии; sPAP - систолическое давление в легочной артерии; IVC - диаметр нижней полой вены во время выдоха; E/A - ранне- и позднедиастолическая трансмитральная скорость потока; DT - время замедления раннего митрального притока; E/e' - отношение скорости раннего митрального притока к ранней диастолической скорости митрального кольца; ESR - скорость оседания эритроцитов; HDL - липопротеины высокой плотности; LDL - липопротеины низкой плотности; NA - не применимо.

Когорта была разделена на две группы в зависимости от IgG-SARS-статуса (положительный или отрицательный), и все параметры сравнивались между группами с помощью U-теста Манна-Уитни (табл. 2). У IgG-SARS-положительных участников были повышены три гематологических и биохимических параметра ( $p < 0,05$ ): ESR, который может отражать состояние воспаления, количество тромбоцитов и уровень глюкозы. Шесть показателей были несколько снижены у IgG-SARS-положительных участников ( $p < 0,05$ ): количество эритроцитов, содержание гемоглобина, мочевой кислоты, креатинина, аланин-аминотрансферазы и аспарат-аминотрансферазы (табл. 2). У IgG-SARS-положительных участников были снижены уровни 24-часовых SBP и DBP, а также 16 эхокардиографических параметров, отражающих объемные, массовые и скоростные характеристики сердца (табл. 2). Значения регургитации на аортальном клапане различались между группами ( $p < 0,05$ ), однако степень регургитации на митральном, трехстворчатом и легочно-аортальном клапанах была одинаковой (табл. 2 и 3). Удивительно, но распространенность нулевой степени регургитации аортального клапана была в 3,6 раза выше у IgG-SARS-положительных лиц по сравнению с IgG-SARS-негативными участниками (табл. 3).

**Таблица 2.** Сравнение общих, эхокардиографических и биохимических характеристик в группах с IgG-SARS-отрицательным и -положительным статусом ( $p < 0,05$  выделено цветом).

Параметры	IgG-SARS-отрицательные (N = 237)		IgG-SARS-положительные (N = 70)		Разница Среднее1 - Mean2	p
	Среднее1	S.D.	Mean2	S.D.		
Возраст (лет)	44.8	8.6	45.4	9.0	-0.6	0.67



Высота (см)	176.2	7.7	175.2	10.0	1.0	8.71 <sup>20</sup>
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27.4	4.2	26.8	4.7	0.7	0.12
SBP в офисе (мм рт. ст.)	125.9	14.4	124.4	16.7	1.4	0.43
ДБП в офисе (мм рт. ст.)	82.9	9.4	80.5	11.6	2.4	0.05

Таблица 2. Конт.

Параметры	IgG-SARS-отрицательные (N = 237)		IgG-SARS-положительные (N = 70)		Разница Среднее1 - Mean2	p
	Среднее1	S.D.	Mean2	S.D.		
SBP при 24-часовом мониторинговании (мм рт.ст.)	124.9	12.8	118.8	12.2	6.1 *	0.001
ДБП при 24-часовом мониторинговании (мм рт. ст.)	81.2	9.0	78.4	9.3	2.8 *	0.02
SCORE (%)	1.9	2.5	1.6	1.7	0.3	
Эхокардиография (нормальный диапазон)						
AoSV (2,9-4,5 см)	3.3	0.4	3.3	0.4	0.1 *	0.03
LA (2,7-4,0 см)	3.6	0.4	3.5	0.3	0.1 *	0.02
Объем ЛА (37-94 мл)	52.1	13.9	48.8	13.4	3.3 *	0.03
LAVI (15-34 мл/м <sup>2</sup> )	25.8	5.8	25.2	5.2	0.6	0.7
LVIDd (3,5-5,6 см)	4.9	0.5	4.7	0.5	0.2 *	0.0001
ЛВИДы (2,0-4,0 см)	2.7	0.4	2.8	0.4	-0.1	0.36
LVEDV (90-150 мл)	107.2	25.6	100.6	28.1	6.7 *	0.005
LVESV (14-61 мл)	37.4	10.3	35.1	16.5	2.2 *	0.008
SV (50-100 мл)	70.9	16.8	65.0	14.2	6.0 *	0.01
CO (5-8 L)	4.8	1.2	4.5	0.9	0.3	0.25
LVEF (52-72%)	65.1	4.1	65.3	6.0	-0.2	0.52
IVSd (0,6-1,0 см)	1.0	0.2	1.0	0.2	0.0	0.34
LVPWd (0,6-1,0 см)	0.9	0.1	0.9	0.1	0.1	0.20
LVM (67-224 г)	168.3	43.1	146.2	43.0	22.1 *	0.0001
LVMi (43-115 г/м <sup>2</sup> )	82.9	17.0	73.9	14.8	9.1 *	0.0001
Амплитуда открытия аортального клапана (>1,5 см)	2.2	0.3	2.1	0.2	0.1 *	0.0002
Объем РА (24-81 мл)	45.3	12.7	40.5	14.0	4.8 *	0.01
RVOT (<36 мм)	2.7	0.3	22.3	5.0	-19.5	0.05
ПА (15-25 мм)	2.0	0.3	2.8	0.3	-0.8	0.05
sPAP (<36 мм рт. ст.)	22.6	4.2	21.4	5.7	1.2 *	0.01
IVC	1.8	0.2	1.8	0.3	0.0	0.1
E/A (0,75-1,5)	1.2	0.3	1.1	0.3	0.1 *	0.03
DT (<220 мс)	184.1	27.1	174.3	24.5	9.7 *	0.003
E/e' (>6)	6.8	1.9	6.1	1.7	0.7 *	0.03
Толщина висцерального жира (0,9-15,5 мм)	4.6	4.8	4.7	2.5	0.1	0.9
Регургитация аортального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	27,2; NA	82,7;	90; 10; 0	NA	Таблица 3	
Регургитация митрального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	93,6; NA	5,5;	0; 100; 0	NA	NS	
Регургитация трикуспидального клапана; степень 0, 1, 2 (%)	0,4	NA	0; 100; 0	NA	NS	
Легочно-аортальный клапан регургитация; степень 0, 1, 2 (%)	3,8; 96,2; 0	NA	0; 100; 0	NA	NS	

Таблица 2. *Конт.*

Параметры	IgG-SARS-отрицательные (N = 237)		IgG-SARS-положительные (N = 70)		Разница - Mean2	p
	Среднее значение1	S.D.	Mean2	S.D.		
Обычные биохимические маркеры (нормальный диапазон)						
ESR (0-29 мм/ч)	6.71	4.32	9.13	6.29	-2.42 *	0.005
Эритроциты	4.97	0.47	4.88	1.47	0.09 *	0.00001
Гемоглобин (г/л)	152.27	17.97	141.86	18.01	10.41 *	0.00001
Гематокрит (%)	6.46	1.55	6.58	2.37	-0.12	0.74
Количество тромбоцитов	218.20	44.11	240.13	56.14	-21.93 *	0.018
Общий холестерин	5.57	0.97	5.42	1.29	0.15	0.13
НДЛ-холестерин	1.40	0.43	1.46	0.37	-0.07	0.055
ЛНДЛ-холестерин	3.53	0.87	3.37	1.11	0.16	0.204
Триглицериды	1.50	1.07	1.39	0.99	0.10	0.1
Глюкоза	5.84	0.75	5.86	3.54	-0.02 *	0.00001
С-реактивный белок	2.00	3.17	3.02	9.47	-1.02	0.9
Мочевая кислота (2,7-8,5 мг/дл)	6.01	1.30	5.53	1.80	0.48 *	0.002
Креатинин	82.02	13.18	75.78	18.09	6.24 *	0.002
Аланин-аминотрансфераза	26.99	17.38	23.51	19.04	3.48 *	0.002
Аспартат аминотрансферазы (8-33 ЕД/Л)	23.55	16.34	19.86	8.92	2.69 *	0.004

Таблица 3. Регургитация аортального клапана у IgG-SARS-позитивных и негативных участников.

Регургитация аортального клапана	IgG-SARS-отрицательные (N = 237)	IgG-SARS-положительные (N = 70)	Отношение шансов; 95% CI	p
Степень 0, N	169	63	3.6; 1.5-8.3	0.0024
Степени 1 и 2, N	68	7		

Все параметры, достоверно различающиеся между группами по данным U-теста Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ), были включены в регрессионные логистические модели для оценки независимого влияния ковариат на ассоциации с IgG-SARS-позитивным или -негативным статусом участников (табл. 4 и 5). По данным многомерной логистической регрессии три эхокардиографических и три биохимических параметра были связаны с IgG-SARS-позитивным статусом независимо от других ковариат (табл. 4 и 5). Так, индекс массы левого желудочка (ИММЛЖ), соотношение пиковой ранней и поздней диастолических скоростей наполнения или скорости потока через митральный клапан (E/A), время замедления (DT) раннего митрального притока (E) были снижены ( $p < 0,05$ ) у IgG-SARS-позитивных участников по сравнению с IgG-SARS-негативными участниками (табл. 2). Регургитация



LVMИ используется в качестве маркера гипертрофии ЛЖ с отличной точностью [12]. Показатель E/A используется для оценки диастолического наполнения и известен как предиктор смертности у взрослых среднего и пожилого возраста [13]. DT раннего митрального притока считается маркером диастолической жесткости камеры ЛЖ и регулярно измеряется при оценке диастолической функции ЛЖ с помощью доплерэхокардиографии [14]. Таким образом, инфекция COVID-19 преимущественно оказывает негативное влияние на функцию ЛЖ за счет снижения различных параметров.

**Таблица 4.** Многомерный логистический регрессионный анализ ассоциаций независимых переменных с IgG-SARS-положительным статусом ( $p < 0,05$  выделено цветом).

Параметры в модели	B	S.E.	Вальд	P	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижний	Верху
SBP при 24-часовом мониторинге	-0.06	0.03	3.79	0.05	0.94	0.89	1.00
DBP при 24-часовом мониторинге	0.03	0.04	0.58	0.45	1.03	0.95	1.11
AoSV	0.55	0.69	0.64	0.43	1.73	0.45	6.67
LA	1.68	0.78	4.71	0.11	5.37	1.18	24.49
Объем ЛА	0.01	0.02	0.24	0.63	1.01	0.97	1.05
LVIDd	-0.13	0.65	0.04	0.84	0.88	0.25	3.15
LVEDV	-0.02	0.04	0.16	0.69	0.99	0.91	1.06
LVESV	-0.01	0.05	0.01	0.92	1.00	0.91	1.09
SV	-0.01	0.04	0.02	0.88	0.99	0.92	1.08
LVM	0.01	0.01	0.54	0.46	1.01	0.98	1.04
LVMИ	-0.07	0.03	4.47	0.03	0.93	0.88	1.00
Амплитуда открытия аортального клапана	0.38	1.12	0.11	0.74	1.46	0.16	13.21
Объем РА	-0.01	0.02	0.15	0.70	0.99	0.96	1.03
sPAP	-0.01	0.04	0.11	0.74	0.99	0.92	1.06
Д/О	-1.60	0.75	4.54	0.03	0.20	-1.60	0.75
DT	-0.02	0.01	5.13	0.02	0.97	-0.02	0.01

**Таблица 5.** Уникальный регрессионный анализ для IgG-SARS-положительных участников и различных параметров на основе тестов отношения правдоподобия ( $p < 0,05$  выделено цветом).

Параметры в модели модели; -2 Log	Критерии соответствия Вероятность редуцированной модели	Тесты на отношение правдоподобия	
		Chi-Квадрат	p
ESR	279.81	4.23	0.04
Эритроциты	275.74	0.16	0.68
Гемоглобин	280.79	5.21	0.02
Тромбоциты	280.69	5.11	0.02
Глюкоза	275.80	0.22	0.63
Мочевая кислота	275.58	0.003	0.95
Креатинин	276.63	1.06	0.30
Аланиновая аминотрансфераза	277.55	1.97	0.16
Аспаргат-аминотрансфераза	278.56	2.98	0.08

Значение статистики Хи-квадрат характеризует разницу в -2 логарифмах правдоподобия между итоговой и сокращенной моделями. Редуцированная модель формируется путем исключения эффекта из итоговой модели. Нулевая гипотеза состоит в том, что все параметры эффекта равны 0. Псевдо R-квадраты: Кокс и Снелл - 0,12; Нагелькерке - 0,18; Макфадден - 0,12.

Три биохимических параметра, использованные в логистической модели, были связаны с IgG- SARS-положительным статусом независимо от других ковариат (табл. 5). В группе с IgG- SARS-положительным статусом по сравнению с IgG-SARS-



параметры считаются маркерами воспаления, свертываемости крови и транспорта кислорода соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что инфекция COVID-19 негативно влияла на функцию сердца за счет снижения ИММЛЖ и скорости потока через митральный клапан, транспорт кислорода в крови за счет снижения содержания гемоглобина [15], свертываемость крови за счет увеличения количества тромбоцитов, а также на воспаление, отражающееся в повышении ESR.

#### 4. Обсуждение

Мало что известно о степени поражения сердечно-сосудистой системы после перенесенной инфекции COVID-19 у здоровых людей. Данные настоящего исследования показали, что по результатам логистического регрессионного анализа у атипичных участников независимо от ковариатов были снижены ИМТ, E/A и DT. Этот вывод согласуется с результатами других авторов, указывающих на то, что различные нарушения функции желудочков проявляются более чем у 70% обследуемых в течение первых 3 месяцев после эпизода COVID-19 [16].

Снижение функции желудочков чаще встречается у лиц с умеренным и тяжелым эпизодом, а у пациентов с сохраняющейся симптоматикой отмечается снижение функции правого желудочка [16]. Результаты настоящего исследования согласуются с данными эхокардиографии, полученными в предыдущем исследовании других авторов, которые показали, что базально-мид-апикальный индекс (БМАИ) был увеличен у 70% пациентов с персистирующей одышкой, выздоровевших от COVID-19 [17]. Кроме того, БМАИ может быть использован в качестве предиктора тромбоза ЛЖ у пациентов с систолической дисфункцией [18]. По данным исследования, включавшего 595 участников ( $45,5 \pm 14,9$  лет) в 10 учреждениях Аргентины и Бразилии, наиболее часто встречающиеся аномалии связаны с низкой глобальной продольной деформацией левого и правого желудочков. Сердечно-сосудистые отклонения после заражения COVID-19 обычно слабо выражены, особенно после легкой инфекции [1]. Наполнение ЛЖ также характеризуется митральным коэффициентом E/A. Отношение E/A является наиболее простым и часто используемым показателем для оценки диастолического наполнения или давления наполнения ЛЖ. Считается, что у лиц с низким соотношением E/A нарушено раннее диастолическое расслабление [19,20]. Митральный коэффициент E/A  $> 1,5$  и E/A  $< 0,6$  при исходном уровне по данным доплерэхокардиографии ассоциировался с 3- и 2-кратным увеличением сердечной смертности соответственно в популяционном исследовании у взрослых среднего и пожилого возраста [13]. Соотношение E/A  $\geq 1,5$  отражает рестриктивное наполнение, является мощным предиктором сердечной недостаточности у амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [14] и используется для диагностики диастолической сердечной недостаточности [21].

Диастолическая функция ЛЖ обычно характеризуется DT раннего митрального притока. В группе больных атипичной пневмонией в настоящем исследовании DT была снижена. DT считается маркером диастолической жесткости камеры ЛЖ, а укорочение DT после инфаркта миокарда ассоциируется с худшим сердечно-сосудистым исходом при последующем наблюдении [14].

Влияние препарата COVID-19 на характеристики миокарда изучалось в многочисленных исследованиях. Однако влияние COVID-19 на тромбообразование и свертываемость крови у здоровых людей изучено недостаточно. Инфекция COVID-19 характеризуется дисрегуляцией тром-бообразования и свертывания крови, что может повышать смертность пациентов [22]. Данные настоящего исследования показали, что количество тромбоцитов было незначительно повышено у участников с атипичной пневмонией ( $p < 0,05$ ), однако эти изменения находились в пределах нормы. Тромбоциты быстро реагируют на присутствие патогена и предупреждают соседние иммунные клетки, способствуя тромбообразованию и внутрисосудистому свертыванию крови. Наличие генома SARS-CoV-2 было обнаружено в тромбоцитах пациентов с COVID-19, которые продемонстрировали повышенный протромботический потенциал за счет усиления агрегации в присутствии

стимулирующих факторов [22].

В настоящем исследовании ESR была повышена в группе SARS-положительных пациентов. Это наблюдение согласуется с продолжающимся системным воспалением у пациентов, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев после COVID-19 [23]. Известно, что тяжесть течения COVID-19 и смертность связаны со специфическими изменениями гематологических характеристик и иммунитета. В когорте из 61 COVID-19-положительного пациента из Бангладеш было показано значительное повышение ESR и других гематологических параметров [24]. Было показано, что более выраженная острая системная воспалительная реакция ассоциируется с более значительным снижением гемоглобина крови



у 55-летнего пациента, находившегося на лечении в течение 28 дней. Уровень CRP 175 мг/л и выше ассоциируется со снижением гемоглобина крови на 11 г/л по сравнению со снижением только на 6 г/л у лиц с уровнем CRP менее 4 мг/л [25]. Аналогичная динамика гемоглобина наблюдалась в исследовании "случай-контроль", включавшем 174 больных и 75 лиц контрольной группы [23]. Данные настоящего исследования показали, что уровень гемоглобина крови был снижен у больных атипичной пневмонией почти на 11 г/л, однако уровень С-реактивного белка был одинаковым у всех участников. Таким образом, снижение уровня гемоглобина после перенесенного COVID-19 может сохраняться дольше, чем признаки общего воспаления.

## 5. Выводы

Изменения уровней наполнения ЛЖ, воспаления, свертываемости крови и гемоглобина крови были независимо связаны с IgG-SARS-позитивным статусом здоровых участников. Большинство людей, инфицированных COVID-19, выздоравливают в течение нескольких недель. Однако рецидивирующие проблемы со здоровьем могут сохраняться в течение длительного времени после заражения COVID-19. Эти постоянные проблемы со здоровьем известны как синдром после заражения COVID-19 или длительный COVID-19. Длительный COVID-19 может поражать некоторые или все органы и оказывать негативное влияние на повседневную жизнь. Long COVID-19 - это новое определенное состояние, и специалисты в области здравоохранения все еще активно изучают пациентов. Специфического лечения этого заболевания не существует. Наши наблюдения способствуют определению уязвимых мест у людей с длинным COVID-19. Эти уязвимые места могут сохраняться даже у внешне здоровых людей и могут требовать особого внимания со стороны врачей первичного звена или специалистов для обеспечения отсутствия неблагоприятного развития симптомов. Кроме того, эти уязвимости могут быть более выражены у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями.

## 6. Ограничения

В настоящем исследовании не было выявлено значимых тромботических событий у участников, что является одним из ограничений. Таким образом, недостаточно клинических данных, подтверждающих вывод об изменении свертываемости крови в COVID-19, который основывается главным образом на увеличении количества тромбоцитов. Однако в исследованиях других авторов сообщалось о значительных изменениях событий, связанных с коагуляцией [22]. В дальнейшем мы планируем протестировать дополнительные маркеры процессов свертывания и воспаления для обоснования наших выводов.

**Вклад автора:** Концептуализация, Н.Г.Г.; методология, Н.Г.Г.; программное обеспечение, Н.Г.Г.; валидация, А.У.Г., Н.Л.Б. и А.И.К.; формальный анализ, Н.Л.Б.; исследование, А.У.Г.; ресурсы, А.У.Г.; обработка данных, А.У.Г. и А.И.К.; написание - подготовка первоначального проекта, Н.Г.Г.; написание - рецензирование и редактирование, N.G.G.; визуализация, А.И.К.; руководство, N.G.G.; администрирование проекта, N.G.G.; получение финансирования, N.G.G. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

**Финансирование:** Исследование выполнено при поддержке РГНФ (проект № 23-25-00025).

**Заявление Совета по институциональному надзору:** Протокол исследования был одобрен местным Советом по этике и соответствовал положениям Хельсинкской декларации и рекомендациям Комитета ВОЗ NRCPM; номер протокола: 01/01-2019 (12 февраля 2019 г.).

**Заявление об информированном согласии:** Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

**Заявление о доступности данных:** Данные недоступны по причине конфиденциальности или этических ограничений.

**Конфликты интересов:** Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих финансовых интересов или личных связей, которые могли бы повлиять на работу, представленную в

1. Garcia-Zamora, S.; Picco, J.M.; Lepori, A.J.; Galello, M.I.; Saad, A.K.; Ayón, M.; Monga-Aguilar, N.; Shehadeh, I.; Manganiello, C.F.; Izaguirre, C.; et al. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: Многоцентровый регистр. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2022**, *39*, 77-85. [[CrossRef](#)].
2. Chung, M.K.; Zidar, D.A.; Bristow, M.R.; Cameron, S.J.; Chan, T.; Harding, C.V.; Kwon, D.H.; Singh, T.; Tilton, J.C.; Tsai, E.J.; et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1214-1236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

3. La Via, L.; Dezio, V.; Santonocito, C.; Astuto, M.; Morelli, A.; Huang, S.; Vieillard-Baron, A.; Sanfilippo, F. Полная и упрощенная оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии: Выполнимость, частота встречаемости и связь со смертностью. *Echocardiography* **2022**, *39*, 1391-1400. [[CrossRef](#)].
4. Huang, S.; Vignon, P.; Mekontso-Dessap, A.; Tran, S.; Prat, G.; Chew, M.; Balik, M.; Sanfilippo, F.; Banauch, G.; Clau-Terre, F.; et al. Результаты эхокардиографии у пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии: Многонациональное обсервационное исследование (ECHO-COVID study). *Intensiv. Care Med.* **2022**, *48*, 667-678. [[CrossRef](#)].
5. Гуманова Н.Г., Злобина П.Д., Богданова Н.Л., Брутян О.А., Калемберг Е.Н., Метельская В.А., Давтян К.В., Драпкина В.В., О.М. Связь аденовирус-реактивных иммуноглобулинов с фибрилляцией предсердий и индексом массы тела. *Фронт. Cardiovasc. Med.* **2023**, *10*, 1190051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Calhoun, P.J.; Phan, A.V.; Taylor, J.D.; James, C.C.; Padget, R.L.; Zeitz, M.J.; Smyth, J.W. Adenovirus target transcriptional and posttranslational mechanisms to limit gap junction function. *FASEB J.* **2020**, *34*, 9694-9712. [[CrossRef](#)].
7. Гуманова Н.Г., Горшков А.У., Богданова Н.Л., Королев А.И., Драпкина О.М. Выявление анти-SARS-CoV-2-S1 РБД-специфических антител до и во время пандемии в 2011-2021 гг. и наблюдательного исследования COVID-19 в 2019-2021 гг. *Вакцины* **2022**, *10*, 581. [[CrossRef](#)].
8. Mitchell, C.; Rahko, P.S.; Blauwet, L.A.; Canaday, B.; Finstuen, J.A.; Foster, M.C.; Horton, K.; Ogunyankin, K.O.; Palma, R.A.; Velazquez, E.J. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Рекомендации Американского общества эхокардиографии. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2018**, *32*, 1-64. [[CrossRef](#)].
9. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 233-271. [[CrossRef](#)].
10. Nagueh, S.F.; Appleton, C.P.; Gillebert, T.; Marino, P.; Oh, J.K.; Smiseth, O.A.; Waggoner, A.D.; Flachskampf, F.A.; Pellikka, P.A.; Evangelisa, A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* **2009**, *10*, 165-193. [[CrossRef](#)].
11. Mateus, J.; Grifoni, A.; Tarke, A.; Sidney, J.; Ramirez, S.I.; Dan, J.M.; Burger, Z.C.; Rawlings, S.A.; Smith, D.M.; Phillips, E.; et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* **2020**, *370*, 89-94. [[CrossRef](#)].
12. Mizukoshi, K.; Takeuchi, M.; Nagata, Y.; Addetia, K.; Lang, R.M.; Akashi, Y.J.; Otsuji, Y. Normal Values of Left Ventricular Mass Index Assessed by Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 51-61. [[CrossRef](#)].
13. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J., Liu J.E., Welty T.K., Lee E.T., Fabsitz R.R., Howard B.V., Devereux R.B. Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults: The Strong Heart Study. *Circulation* **2002**, *105*, 1928-1933. [[CrossRef](#)].
14. Mishra, R.K.; Devereux, R.B.; Cohen, B.E.; Whooley, M.A.; Schiller, N.B. Prediction of Heart Failure and Adverse Cardiovascular Events in Outpatients with Coronary Artery Disease Using Mitral E/A Ratio in Conjunction with E-Wave Deceleration Time: The Heart and Soul Study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2011**, *24*, 1134-1140. [[CrossRef](#)].
15. Ramsook, A.H.; Dominelli, P.B.; Angus, S.A.; Senefeld, J.W.; Wiggins, C.C.; Joyner, M.J. The oxygen transport cascade and exercise: Уроки сравнительной физиологии. *Comp. Biochem. Физiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* **2023**, *282*, 111442. [[CrossRef](#)].
16. Vera-Pineda, R.; Carrizales-Sepúlveda, E.F.; Morales-Rendón, E.J.; Ordaz-Farías, A.; Solís, J.G.; Benavides-González, M.A.; Flores-Ramírez, R. Эхокардиографические проявления в течение первых 3 месяцев после эпизода COVID-19 и их связь с тяжестью заболевания и персистенцией симптомов. *Am. J. Med. Sci.* **2023**, *366*, 32-37. [[CrossRef](#)].
17. Prado A., Cotella J.I., Hasbani J., Hasbani E. Аномальное снижение продольной деформации базальных сегментов левого желудочка у пациентов, выздоровевших от COVID-19. *J. Cardiovasc. Echogr.* **2022**, *32*, 107-111. [[CrossRef](#)].
18. Kaolawanich, Y.; Woonyasirinant, T. Полезность индекса апикальной площади для прогнозирования тромба левого желудочка у пациентов с систолической дисфункцией: Новый индекс, полученный с помощью магнитного резонанса сердца. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2019**, *19*, 15. [[CrossRef](#)].
19. Appleton, C.P.; Hatle, L.K.; Popp, R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: Новые данные комбинированного гемодинамического и доплер-эхокардиографического исследования. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1988**, *12*, 426-440. [[CrossRef](#)].
20. Rakowski, H.; Appleton, C.; Chan, K.L.; Dumesni, J.G.; Honos, G.; Jue, J.; Koilpillai, C.; Lepage, S.; Martin, R.P.; Tomlinson, C.; et al. Canadian consensus recommendations for measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: От исследователей консенсуса по диастолической дисфункции с помощью эхокардиографии. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **1996**, *9*, 736-760. [[CrossRef](#)].
21. Kim, M.K.; Kim, B.; Lee, J.Y.; Kim, J.S.; Han, B.-G.; Choi, S.O.; Yang, J.W. Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* **2013**, *28*, 35-44. [[CrossRef](#)].
22. Sciaudone, A.; Corkrey, H.; Humphries, F.; Коуренова, М. Тромбоциты и SARS-CoV-2 во время COVID-19: Иммуниет, тромбоз, и не только. *Circ. Res.* **2023**, *132*, 1272-1289. [[CrossRef](#)].
23. Xuereb, R.-A.; Borg, M.; Vella, K.; Gatt, A.; Xuereb, R.G.; Barbara, C.; Fava, S.; Magri, C.J. Long COVID Syndrome: A Case-Control Study. *Am. J. Med.* **2023**; *in press*. [[CrossRef](#)].

24. Islam, M.M.; Islam, S.; Ahmed, R.; Majumder, M.; Sarkar, B.; Himu, E.R.; Kawser, M.; Hossain, A.; Mia, M.J.; Parag, R.R.; et al. Снижение уровня IFN-γ наряду с изменениями гематологических и иммунологических параметров является ключевым фактором тяжести COVID-19 у пациентов из Бангладеш. *Exp. Hematol.* **2023**, *118*, 53–64.e1. [[CrossRef](#)].
25. Crooks, C.J.; West, J.; Morling, J.R.; Simmonds, M.; Juurlink, I.; Briggs, S.; Cruickshank, S.; Hammond-Pears, S.; Shaw, D.; Card, T.R.; et al. Anaemia of acute inflammation: Более выраженный острый системный воспалительный ответ ассоциируется с более значительным снижением уровня гемоглобина в крови у пациентов с инфекцией COVID-19. *Clin. Med.* **2023**, *23*, 201–205. [[CrossRef](#)].

**Отказ от ответственности/Примечание издателя:** Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно автору(ам) и авторам, а не MDPI и/или редактору(ам). MDPI и/или редактор(ы) снимают с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в содержании.