

# Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции

М.В. Кручинина<sup>✉1,2</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>, И.И. Логвиненко<sup>1,2</sup>, Э.В. Кручинина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить внутрисосудистые изменения гемостаза и изменения электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов (RBC) у реконвалесцентов COVID-19 и оценить эффективность фармакологической композиции никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолина (цитиколина, препарат Роноцит®) для устранения гемореологических нарушений.

**Материалы и методы.** Обследованы 308 пациентов (154 мужчины и 154 женщины), средний возраст – 53,1±13,8 года, реконвалесцентов COVID-19, в сроки от 2 до 14 мес после перенесенного заболевания, и 50 человек, сопоставимых по возрасту и полу, не перенесших COVID-19. Перенесшие коронавирусную инфекцию 42 пациента из основной группы получили терапию комплексную – ТК (прием препаратов Роноцит® и Кокарнит®, World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция) и повторно обследованы через 8 нед. Электрические, вязкоупругие параметры RBC исследованы методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток; параметры гемостаза – стандартными методами.

**Результаты.** У реконвалесцентов COVID-19 выявлено выраженное снижение поверхностного заряда RBC с повышенной склонностью к образованию агрегатов, уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, высокой готовностью к гемолизу, значительно измененной структурой мембран RBC, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток ( $p=0,05-0,00001$ ). Изменения клеточного звена, эндотелия и лейкоцитов оказались доминирующими в активации гемостаза и свидетельствовали о течении эндотелиита ( $p=0,00001$ ). Сочетанная терапия препаратами Роноцит® и Кокарнит® в течение 8 нед привела к увеличению диаметра RBC, доли дискоцитов, снижению доли деформированных клеток и сфероцитов ( $p=0,00007-0,003$ ), увеличению амплитуды деформации RBC на высоких частотах электрического поля ( $10^6, 5 \times 10^5$  Гц), емкости мембран и снижению обобщенных показателей жесткости и вязкости ( $p=0,0003-0,04$ ), снижению электропроводности мембран клеток, увеличению скорости движения RBC к электродам, величины дипольного момента; произошло смещение равновесной частоты в низкочастотный диапазон ( $p=0,0001-0,052$ ). Выявлено снижение степени гемолиза, в большей степени на низких частотах электрического поля ( $p=0,0004-0,05$ ), повышение поляризуемости на частотах  $5 \times 10^5, 10^5, 5 \times 10^4$  Гц ( $p=0,005-0,05$ ) и относительной поляризуемости ( $p=0,001$ ). Отмечена нормализация уровня фактора Виллебранда ( $p=0,0001$ ), отражающая восстановление целостности и функции эндотелия. Показатели внутрисосудистого свертывания, оцениваемые по уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов, снизились ( $p=0,018$ ). Установлены нормализация длительности кровотечения ( $p=0,012$ ), удлинение времени свертывания ( $p=0,001$ ) на фоне ТК.

**Заключение.** Применение ТК препаратами Кокарнит® и Роноцит® позволило добиться улучшения электрических, вязкоупругих параметров RBC, нормализации внутрисосудистых нарушений и устранения эндотелиита у реконвалесцентов COVID-19, создавая основу для дальнейшей разработки патогенетической терапии постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** реконвалесценты COVID-19, электрические, вязкоупругие параметры, эритроциты, гемостаз, коррекция, цитиколин, фармакологическая композиция никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина

**Для цитирования:** Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Последствия коронавирусной инфекции: гемореологические нарушения и возможности их коррекции. Consilium Medicum. 2024;26(11):719–732. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202965

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Перенесенная коронавирусная инфекция (КВИ) COVID-19 создала новые риски для населения. Завершение острого периода заболевания не является полноценным выздоровлением. Период реконвалесценции после перенесенной КВИ у многих пациентов сопровождается развитием

серьезных осложнений, в том числе сосудистых. По данным масштабного проспективного исследования, включавшего примерно 160 тыс. человек, риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – ССО (инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ) в острой стадии КВИ увеличен в 84 раза по сравнению с неинфицированными лицами

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Кручинина Маргарита Витальевна** – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. гастроэнтерологии, вед. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

**Громов Андрей Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, рук. Центра профилактики тромбозов НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ

**Логвиненко Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зам. рук., вед. науч. сотр. лаб. профилактической медицины НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

**Кручинина Элина Владимировна** – врач-ординатор ФГБОУ ВО НГМУ

**✉ Margarita V. Kruchinina** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. E-mail: kruchmargo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0077-3823

**Andrei A. Gromov** – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0001-9254-4192

**Irina I. Logvinenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-1348-0253

**Elina V. Kruchinina** – Medical Resident, Novosibirsk State Medical University

# Consequences of coronavirus infection: Hemorheological disorders and possibilities for correction

Margarita V. Kruchinina<sup>✉1,2</sup>, Andrei A. Gromov<sup>1</sup>, Irina I. Logvinenko<sup>1,2</sup>, Elina V. Kruchinina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To study intravascular changes in hemostasis and changes in electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in COVID-19 convalescents and to evaluate the effectiveness of the pharmacological composition of nicotinamide, cocarboxylase, trifosadenine, cyanocobalamin for intramuscular administration (Cocarnit® drug) and cytidine diphosphocholine (citicoline, Ronocit® drug) to eliminate hemorheological disorders.

**Materials and methods.** Examined 308 patients (154 men and 154 women), average age 53.1±13.8 years, COVID-19 convalescents, within 2 to 14 months after the disease, 50 people of comparable age and gender who had not suffered COVID-19. 42 patients from the main group who had suffered coronavirus infection received complex therapy (taking the drugs Ronocit® and Cocarnit® (World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Turkey), and were re-examined after 8 weeks. The electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis using an electro-optical cell detection system; hemostasis parameters were studied by standard methods.

**Results.** COVID-19 convalescents revealed a marked decrease in the surface charge of erythrocytes with an increased tendency to aggregate formation, a decrease in the ability to deform against the background of high summarized viscosity and rigidity, the predominance of immature cells with reduced polarizability, high readiness for hemolysis, with a significantly altered structure of erythrocyte membranes associated with their thickening and increased ability to conduct electric current ( $p=0.05-0.00001$ ). Changes in the cellular link, endothelium and leukocytes proved to be dominant in the activation of hemostasis and indicated the course of endotheliitis ( $p=0.00001$ ). Combined therapy with Ronocit® and Cocarnit® drugs for 8 weeks led to an increase in the diameter of erythrocytes, the proportion of discocytes, a decrease in the proportion of deformed cells and spherocytes ( $p=0.00007-0.003$ ), an increase in the amplitude of deformation of erythrocytes at high electric field frequencies ( $10^6, 5 \times 10^5$  Hz), membrane capacity and a decrease of summarized rigidity and viscosity ( $p=0.0003-0.04$ ), a decrease in the electrical conductivity of cell membranes, an increase in the speed of movement of red blood cells to the electrodes, the magnitude of the dipole moment; there was a mixing of the crossover frequency into the low frequency range ( $p=0.0001-0.052$ ). A decrease in the degree of hemolysis was revealed, to a greater extent at low frequencies of the electric field ( $p=0.0004-0.05$ ), an increase in polarizability at frequencies  $5 \times 10^5, 10^6$ , and  $5 \times 10^4$  Hz ( $p=0.005-0.05$ ) and relative polarizability ( $p=0.001$ ). The normalization of the Willebrand factor level ( $p=0.0001$ ) was noted, reflecting the restoration of the integrity and function of the endothelium. Intravascular coagulation indices, estimated by the level of soluble fibrin-monomer complexes, decreased ( $p=0.018$ ). Normalization of bleeding duration ( $p=0.012$ ), prolongation of clotting time ( $p=0.001$ ) against the background of complex therapy were established.

**Conclusion.** The use of complex therapy with Cocarnit® and Ronocit® drugs made it possible to improve the electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, normalize intravascular disorders and eliminate endotheliitis in COVID-19 convalescents, creating the basis for further development of pathogenetic therapy for postcovid syndrome.

**Keywords:** COVID-19 convalescents, electrical, viscoelastic parameters, erythrocytes, hemostasis, correction, citicoline, pharmacological composition of nicotinamide, cocarboxylase, trifosadenine, cyanocobalamin

**For citation:** Kruchinina MV, Gromov AA, Logvinenko II, Kruchinina EV. Consequences of coronavirus infection: Hemorheological disorders and possibilities for correction. *Consilium Medicum*. 2024;26(11):719–732. DOI: 10.26442/20751753.2024.11.202965

и сохранялся повышенным не менее чем в 5 раз в течение 14 мес наблюдения после перенесенного заболевания [1]. При проспективном наблюдении 153 760 человек, заболевших КВИ COVID-19, и группы сравнения – 5 637 647 человек – отмечен высокий риск ССЗ в течение первых 30 дней, включающий нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, ишемическую (ИБС) и ишемиическую болезни сердца, перикардит, миокардит, сердечную недостаточность и тромбоэмболические заболевания [2]. После завершения острого периода в течение 1 года наблюдения риск оставался повышенным: для нарушений мозгового кровообращения – в 1,53 раза, для нарушений ритма сердца – в 1,69 раза, для ИБС – в 1,72 раза, для тромбоэмболий – в 2,39 раза. Суммарное бремя ССО и смерти, обусловленное перенесенным COVID-19, составило 45,29 на 1 тыс. человек за 12 мес [2]. Фактически перенесенная КВИ запускает долговременные латентно текущие патологические процессы, у части пациентов реализующиеся в тяжелые ССО и смерть. Процесс имеет хронический характер и не завершается через 12–14 мес. При проведении контрольной двухэнергетической компьютерной томографической ангиографии через 3 мес у 55 больных с сохранением симптомов после КВИ признаки распространенной микроангиопатии выявлены у 65,5% пациентов, у 5,4% отмечено возникновение асимптомного проксимального артериального тромбоза сосудов легких после выписки из стационара, у 16,6% обнаружены признаки перенесенной тромбоэмболии легочной артерии [3]. В целом это свидетельствует о существенном риске развития ССО и тромбозов у лиц, перенесших COVID-19. Особой проблемой является латентное течение процесса, не позволяющее ограничиться оказанием помощи только пациентам с наличием симптомов.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 10–20% лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в течение длительного времени имеют различные симптомы, связанные с перенесенным заболеванием [4]. Оценка состояния перенесших заболевание в 1-ю волну заболеваемости в Китае показала, что у 63,87% пациентов отмечалось длительное сохранение ряда симптомов через 6–12 мес после выздоровления. От последствий КВИ COVID-19 через 12 мес и более страдали 58,89% пациентов [5]. Даже при бессимптомном течении острого периода инфекции SARS-CoV-2 при наблюдении более 3 мес у 17,13% больных выявлены симптомы длительного течения КВИ [5]. Согласно материалам Всемирной организации здравоохранения считается, что 17 млн человек в Европе страдают от постковидного синдрома (пКС), или длительного COVID [6]. В Великобритании 2,3 млн человек (3,5% населения) сообщили о длительном сохранении симптомов КВИ после выздоровления. В США проявления пКС отмечали 34 млн человек (приблизительно 20% переболевших), из них 2–4 млн потеряли трудоспособность [6]. Симптомы после перенесенной КВИ, пКС, или длительный COVID, переносят не менее 65 млн человек в мире. Представляется, что пКС развивается в 10% случаев у инфицированных людей, в 10–30% – у амбулаторных пациентов, в 50–70% – у больных, перенесших госпитализацию, и в 10–12% случаев – у вакцинированных лиц [7]. Постоянная циркуляция у населения новых штаммов вируса требует детальной разработки снижения смертности, ассоциированной с заболеванием COVID-19, и методов лечения его последствий.

Нарушения кровообращения наблюдаются у большинства пациентов с клиническими проявлениями КВИ, они опережают развитие венозных тромбозов. Клетки крови

контактируют с вирусом и переносят его с первых дней заболевания, еще до распространения КВИ на легкие. Возникшая гипоксия – распространенное и существенное проявление заболевания, которое не объясняется развитием тромбозов. При метаанализе данных 64 503 больных КВИ, госпитализированных в стационары, тромбоз глубоких вен отмечался у 11,2% лиц, тромбоэмболия легочной артерии – у 7,8% госпитализированных пациентов [8]. При ретроспективном метаанализе данных 18 093 человек венозные тромбозы отмечались в среднем у 17,0% пациентов, при использовании скрининга проявлений тромбоза частота его выявления достигала 33,0% [9]. Превентивная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами снижает частоту развития тромбозов, но не устраняет нарушений кровообращения и часто не предупреждает негативные исходы заболевания [10]. Необходим поиск новых путей терапевтического воздействия.

Внутрисосудистые изменения определяли развитие системной формы заболевания с поражением легких и развитием полиорганной симптоматики, развитие гипоксии. При патоморфологических исследованиях у пациентов с КВИ выявлено распространенное поражение эндотелия, эндотелиит [11]. При анализе литературных и собственных данных мы охарактеризовали течение КВИ как микроциркуляторный гипоксический ангиит, вызванный КВИ COVID-19 [10]. В качестве ключевых звеньев у больных КВИ COVID-19 выступали активация лейкоцитов (WBC – white blood cells – белые кровяные тельца) и лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), активация эндотелия, изменения гемореологических свойств эритроцитов (RBC – red blood cells – красные кровяные тельца) с развитием нарушений микроциркуляции [10]. Развитие эндотелиальной дисфункции (ЭдФ) при COVID-19 может нарушить перфузию органов и вызвать прокоагуляционное состояние, приводящее к макро- и микрососудистым тромботическим осложнениям (ТО). Когнитивные нарушения являются осложнением COVID-19, развиваются в острый и отдаленный периоды, и они не всегда напрямую связаны с тяжестью основного заболевания [12]. По данным O. Del Brutto и соавт. [13], снижение когнитивных функций отмечено у пациентов с легкой симптоматической формой COVID-19. Сопоставление 93 бессимптомных больных COVID-19 со 102 пациентами группы сравнения показало, что первые имели меньшую сумму баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Особенно выраженными различия были при оценке зрительного восприятия, называния предметов и беглости речи [14]. Тропизм вируса SARS-CoV-2 к эндотелию сосудистого русла увеличивает риск неврологических расстройств не только из-за возможного вовлечения различных отделов головного мозга с развитием ишемических и/или геморрагических осложнений, но потенциально также из-за хронических постинфекционных осложнений, включая продолжительную дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и активацию провоспалительных цитокинов в головном мозге [15]. По данным ряда исследований [7, 16], в лейко-, эндотелиоцитах, клетках эпителия больных отмечались признаки митохондриальной дисфункции (МдФ). Последняя относится к одному из процессов, определяющих развитие мультисистемного пКС [7]. Усугубление ЭдФ при COVID-19 способствует артериальной гипертензии, нарушению толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД), повышение индекса массы тела и ожирение, нарушение липидного спектра и пр.

Изменения реологических свойств RBC, вызывавшие нарушения микроциркуляции крови, у пациентов с КВИ в определенной степени связаны с изменениями фосфолипидного состава клеточных мембран, с потреблением фосфатидилхолина и сфинголипида и презентацией на поверхности тромбогенного фосфатидилсерина [17]. Авторы выявили наличие связи между уровнем гипоксии и изме-

нением фосфолипидного состава RBC: корреляции между показателем насыщения крови кислородом (индекс оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ ) и содержанием иммуноглобулинов (Ig) класса G, связанных фосфатидилсеринем на поверхности RBC. Исследователи также отметили связь между наличием фосфатидилсерина на поверхности RBC и маркером тромбообразования уровнем D-димера [17].

При КВИ наблюдается активация процессов окисления и избыточного расщепления белка полосы 3 RBC, окисление и расщепление  $\alpha$ -цепи спектрина, анкирина [18]; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение активности антиоксидантов RBC, что опосредует нарушения деформируемости клеток и нарушение высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) [10, 18]; снижение возможности RBC к секреции оксида азота; снижение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточную продукцию микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности RBC с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 1- $\beta$ -цепи гемоглобина и захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема [10]; увеличение на поверхности RBC активированных компонентов комплемента C3b и C4d, IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление RBC через толл-подобный рецептор 9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах RBC, что облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназного комплекса, способствуя выработке тромбина, увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом [10].

Воспалительный ответ иммунных клеток и эндотелия, избыточная продукция активных форм кислорода на фоне активации WBC и МдФ приводят к развитию нарушений деформируемости RBC, развитию нарушений кровообращения в зоне микроциркуляции, к гипоксии, к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток [10].

Наличие СД является дополнительным осложняющим фактором при заболевании COVID-19.

У больных СД 2-го типа (СД 2) признаки ЭдФ и ТО характерны в разные сроки после перенесенной КВИ.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы зарегистрирована с частотой от 12,1 до 60% на всем протяжении с максимальной частотой в срок от 4 до 6 мес после COVID-19. Сроки 7–18 мес после инфекции характеризовались регистрацией васкулитов в 40% случаев. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов зарегистрированы в период от 4 до 6 мес, в более поздние сроки после COVID-19 наблюдались синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, не характерные для СД.

ЭдФ и повышенный риск ТО у пациентов с СД 2 могут сохраняться как минимум в течение 24 мес после COVID-19 [19].

Для предотвращения смертности у пациентов, перенесших КВИ, необходимо уточнить значимые факторы риска ССО и определить способы их коррекции. Второй актуальной проблемой является терапия пКС [7].

**Цель исследования** – изучить внутрисосудистые изменения гемостаза и изменения электрических, вязкоупругих параметров RBC у реконвалесцентов COVID-19, а также оценить эффективность фармакологической композиции никотинамида, кокарбоксилазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолина (цитиколина, препарат Роноцит®) для устранения гемореологических нарушений. Выбор препаратов определен необходимостью коррекции МдФ клеток и восстановления функциональных характеристик RBC.

А также с учетом того, что препарат Кокарнит® обеспечивает нейрометаболический и аналгетический эффекты,

положительно воздействует на эмоционально-вегетативные функции, уменьшает чувство усталости и психологическую нагрузку. Квадратный эффект препарата Кокарнит® имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у коморбидных пациентов [20], и сведений, что в результате терапии цитиколином у пациентов, перенесших COVID-19, отмечается улучшение когнитивных функций, особенно памяти и внимания, а также уменьшение уровня тревоги и улучшение качества сна [21].

## Материалы и методы

Обследованы 308 пациентов (154 мужчины и 154 женщины), их средний возраст –  $53,1 \pm 13,8$  года, реконвалесцентов COVID-19, в сроки от 2 до 14 мес после перенесенного заболевания.

Диагноз COVID-19 предполагался верифицированным при наличии положительного результата лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений [22] и/или наличия антител (АТ) IgA, М и/или G у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19 [23].

Группу сравнения составили практически здоровые обследуемые – 50 человек (средний возраст –  $51,2 \pm 11,1$  года, из них 25 мужчин и 25 женщин), ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в нетоксических дозах, у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено признаков манифестирующих заболеваний внутренних органов, не перенесших КВИ (подтверждено отрицательными результатами теста на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции и уровнем АТ IgM, IgG).

Перенесшие КВИ COVID-19 42 пациента основной группы получили терапию комплексную (ТК) и повторно обследованы через 8 нед. В качестве группы сравнения через 8 нед повторно обследованы 36 больных, сопоставимые по возрасту и полу группе пациентов, не получивших терапию. ТК включала прием препаратов Роноцит® и Кокарнит® (World Medicine Ilac San. Ve Tic. A.S., Турция). Роноцит® – препарат с активным веществом цитиколином натрия для приема внутрь, 1000 мг в 10 мл, использовался перорально по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 8 нед. Кокарнит® является фармакологической композицией, содержащей никотинамид – 20 мг, кокарбоксылазу – 50 мг, трифосаденина динатрия тригидрат – 10 мг, цианокобаламин – 0,5 мг, раствор для внутримышечного применения. Препарат Кокарнит® применяли в виде 12 внутримышечных инъекций ежедневно или через день.

Исследование выполнено с одобрения комитета биоэтической этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ (протокол №23 от 26.05.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам и лицам группы сравнения проведено клинико-инструментальное обследование, включая исследование показателей красной крови, биохимии. У всех исследуемых лиц изучены электрические и вязкоупругие параметры RBC методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [24]. Для проведения исследования электрических и вязкоупругих показателей методом диэлектрофореза кровь объемом 2 мл забирали вакутейнерами в 3,7% цитратный буфер в соотношении 9:1, затем 9,7–12 мкл крови вносили в 0,3 М раствор сахарозы (рН=7,36) с коэффициентом  $k$  0,9–1,1 : 29–31 и переносили суспензию исследуемых RBC с концентрацией клеток  $1,6–1,8 \times 10^5$ /мкл в измерительную кювету. Сразу после разведения RBC производились измерения. В измерительной ячейке на клетки

воздействовали неоднородным переменным электрическим полем со следующими параметрами: напряженность электрического поля –  $10^5$  В/м, градиент напряженности электрического поля –  $10^{11}$  В/м<sup>2</sup>, частотный диапазон –  $5 \times 10^4–10^6$  Гц. Изучение электрических и вязкоупругих характеристик RBC проводили на 4 фиксированных частотах:  $5 \times 10^4$ ,  $10^5$ ,  $5 \times 10^5$  и  $10^6$  Гц.

Оценивали средний диаметр (мкм), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м<sup>3</sup>), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на  $10^6$  к  $10^5$  Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводности мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона, %) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации RBC на частоте  $10^6$  Гц (м), степень деформации клеток на частоте  $5 \times 10^5$  Гц (%), емкость мембран RBC (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%. По данному методу аттестован государственный эталон единицы величины электрической поляризуемости биологических объектов 1-го разряда (удостоверение государственного эталона физической величины поляризуемости от 17.01.2017, сертификат калибровки № 25-02 ФГУП СНИИМ от 21.11.2016, свидетельство об аттестации государственного эталона единицы электрической поляризуемости №0195-1 от 22.11.2016). Создана и аттестована референтная методика измерения амплитуды деформации RBC (ФГУП СНИИМ, 2017 г.). Зарегистрирована программа по обработке данных, полученных методом диэлектрофореза, «Определение параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016618155) [25].

Исследование показателей системы гемостаза предполагало определение следующих параметров: гемолит-агрегационные тесты (ГАТ)  $10^2$  и  $10^6$  (с), ЛТА (с), ЛТА физиологическая (с), максимальная свертывающая активность (МА, %), индекс инактивации тромбина (ИИТ), протромбиновый индекс (ПТИ, %), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые фибрин-мономеровые комплексы (РФМК, г/л), хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ, мин), уровень фибриногена (г/л), антитромбина III (%), активность волчаночного антикоагулянта (ВаК, отн. ед.), длительность кровотечения (мин), скорость свертывания (мин) с использованием стандартных методик [26].

Всем пациентам выполнена непрямая эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan® 502 (Echosens, Франция) для установления степени фиброза печени (в кПа) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR (Meta-analysis of hisological data in viral hepatitis) от F0 до F4.

Статистическая обработка данных. Анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версии 26.0). Определяли характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD) –  $M \pm SD$ . При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25 и 75% процентиля –  $Me [25\%; 75\%]$ , достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса), использован критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей применен критерий  $\chi^2$  Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Большая часть обследованных – 179 (58,1%) человек – перенесли КВИ в форме острых респираторных вирусных инфекций, у 121 (39,3%) пациента выявлено поражение легких от 10 до 75% на фоне развившейся пневмонии средней степени тяжести, в 8 (2,6%) случаях отмечено тяжелое течение COVID-ассоциированной пневмонии с использованием искусственной вентиляции легких. Поражение легких отмечено у 59 мужчин и 62 женщин, тяжелое течение пневмонии чаще отмечено у женщин (в 7 случаях против 1 у мужчин).

Большинство реконвалесцентов COVID-19 – 210 (68,2%) человек имели избыточную массу тела (83 пациента) или ожирение 1–3-й степени (127 человек). Соотношение мужчин и женщин с избыточной массой тела (40 мужчин и 43 женщины), ожирением различных степеней (1-й степени – 30 мужчин и 31 женщина; 2-й степени – 25 мужчин и 32 женщины; 3-й степени – 5 мужчин и 4 женщины) оказалось сопоставимым. У 168 (54,5%) обследуемых выявлены проявления метаболического синдрома, в 46 (14,9%) случаях отмечены его элементы. У 171 (55,5%) пациента установлено наличие гиперлипидемии (ГЛП) 2Б-типа, у 44 (14,3%) – ГЛП 2А-типа. По поводу СД 2 наблюдались 36 (11,7%) пациентов (у 30 человек диагностирована диабетическая полинейропатия); в 115 (37,3%) случаях выявлено нарушение толерантности к углеводам. У более 1/2 обследованных (196 пациентов, 63,6%) диагностирован стеатоз печени, в 8 случаях пациенты наблюдались с хроническими вирусными гепатитами.

Большая часть обследованных лиц – 195 (63,3%) человек – употребляли алкоголь 1–3 раза в год или не употребляли совсем (4 пациента); в 11,7% (36 человек) случаев отметили частоту потребления 1 раз в 2–3 месяца; в 7,8% (24 человека) потребляли 1 раз в неделю; 2,6% (8 человек) злоупотребляли алкоголем (2–4 раза в неделю). Среди часто потребляющих преобладали мужчины (27 мужчин против 5 женщин;  $p=0,004$ ). Большая часть обследованных – 259 (84,1%) человек – потребляли алкоголь в умеренных дозах, в 4 случаях отмечено потребление высоких доз алкогольных напитков.

При проведении непрямо́й эластометрии печени у большей части обследованных – 179 (66,8%) человек установлено отсутствие фиброза печени (F0); у 53 (19,8%) человек выявлена стадия F1; в 31 (11,6%) случае – F2; у 1 пациента обнаружена стадия F3; у 4 пациентов диагностирована стадия F4. Средний показатель эластичности печени у реконвалесцентов COVID-19 составил  $4,64 \pm 2,21$  кПа, что находится в пределах значений группы без фиброза печени.

Таким образом, среди обследованных преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, перенесшие КВИ в форме острых респираторных вирусных инфекций.

При анализе состояния красной крови стандартными методами у 40 (12,9%) человек – 14 мужчин и 26 женщин – выявлена анемия легкой степени тяжести (уровень гемоглобина составил  $109 \pm 9,3$  и  $98 \pm 7,6$  г/л соответственно). Следует заметить, что, по данным R. Bellmann-Weiler и соавт., развитие анемии у больных с КВИ COVID-19 является независимым прогностическим фактором тяжести заболевания [27]. У 1 обследованного выявлен высокий уровень гемоглобина.

При исследовании электрических и вязкоупругих параметров RBC методом диэлектрофореза установлено изменение соотношения форм клеток у пациентов, перенесших КВИ. Средний диаметр клеток в группах не различался, у реконвалесцентов COVID-19 выявило снижение доли дискоцитарных, повышенный уровень сфероцитарных и деформированных форм клеток (табл. 1), что ассоциировано с выраженным внутриклеточным энергодефицитом, снижением активности мембранного фермента магнийзависимой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы RBC. АТФ, определяя дефосфорилирование белкового комплекса спектрин-актин-белок полосы 4.1, опосредует взаимодействие бислоя липидов с белками цитоскелета, влияя на морфологию RBC [28].

Таблица 1. Морфометрические показатели RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения,  $M \pm SD$ ,  $Me [25\%; 75\%]$

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Средний диаметр RBC, мкм	$7,56 \pm 0,06$ , 7,52 [7,46; 7,56]	$7,51 \pm 0,025$ , 7,48 [7,44; 7,52]	0,612
Доля дискоцитов, %	$75,8 \pm 7,22$ , 74,3 [72,5; 80,8]	$53,5 \pm 15,4$ , 58,2 [40,4; 66,7]	0,00001
Доля сфероцитов, %	$17,3 \pm 7,2$ , 18,2 [14,5; 22,7]	$40,9 \pm 17,2$ , 35,8 [25,3; 56,7]	0,00001
Доля деформированных клеток, %	$18,9 \pm 6,5$ , 16,2 [14,8; 20,4]	$54,3 \pm 16,0$ , 62,6 [50,7; 71,4]	0,00001

При анализе вязкоупругих параметров RBC выявлено высоко достоверное снижение амплитуды деформации клеток красной крови на высоких частотах электрического поля на фоне высоких обобщенных показателей обобщенной вязкости и жесткости ( $p < 0,000001 - 0,0001$ ). Емкость клеточных мембран оказалась ниже в группе пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с контролем ( $p < 0,00001$ ; табл. 2). Деформируемость RBC является одной из наиболее лабильных характеристик клеток красной крови, которая чувствительно реагирует на изменения практически любого метаболического процесса в RBC и в целом всего организма. Способность RBC к деформации определяется внутренней вязкостью, вязкостно-эластичными свойствами мембраны и отношением объема клетки к ее площади. Упругие свойства мембраны определяют ее сопротивление к деформации, а вязкостные качества характеризуют резистентность скорости деформации. Цитоплазматическая вязкость RBC существенно зависит от концентрации гемоглобина и его свойств [10]. Перенесенная КВИ оказалась ассоциированной с целым рядом механизмов, влияющих на способность RBC к деформации. Так, L. Lam и соавт. на поверхности RBC у пациентов, перенесших COVID-19, обнаружили спайк-белок (гликопротеин) S вируса SARS-CoV-2 и активированные компоненты комплемента C3b и C4d, что, по мнению авторов, повлияло на деформируемость клеток красной крови [29]. Эти факторы могут увеличить толщину мембран RBC, что ассоциировано со снижением ее емкости, выявленным в нашей работе. Ранее показано, что при осаждении C4d компонента комплемента на мембранах RBC у пациентов с СКВ и пациентов, перенесших травму, отмечалась однотипная реакция снижения деформируемости клеток красной крови, связанная с избыточным поступлением ионов кальция в клетку, снижением фосфорилирования  $\beta$ -спектрина и повышением фосфорилирования полосы 3, 2 ключевых белков цитоскелета RBC [30].

Вирус SARS-CoV2 индуцирует окислительный стресс RBC, увеличивает содержание внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и хрупкость RBC в ответ на механическое воздействие [17]. Ранее уже неоднократно доказано, что увеличение активных форм кислорода в RBC приводит к снижению их деформируемости [10], также отмечалось снижение деформируемости RBC при гипоксии. Деформируемость RBC резко нарушается при продукции активных форм кислорода с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием RBC, образованием метгемоглобина, окислительным гемолизом [31]. Внеклеточные активные формы кислорода (АФК), по-видимому, индуцируют перекисное окисление липидов RBC, в то время как внутриклеточная генерация АФК, по-видимому, сшивает мембранные белки, включая гемоглобин-мембранные поперечные связи [32]. Вероятно, этим объясняется значимое

Таблица 2. Вязкоупругие параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Амплитуда деформации на частоте 10 <sup>6</sup> Гц, м	8,2×10 <sup>-6</sup> ± ±0,61×10 <sup>-6</sup>	5,9×10 <sup>-6</sup> ± ±0,05×10 <sup>-6</sup>	0,000001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5×10 <sup>6</sup> Гц, %	74,8±6,7	46,5±11,3	0,00001
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	6,52×10 <sup>-6</sup> ± ±0,8×10 <sup>-6</sup>	9,73×10 <sup>-6</sup> ± ±0,28×10 <sup>-6</sup>	0,00001
Обобщенный показатель вязкости, Па·с	0,59±0,09	0,74±0,02	0,00001
Емкость клеточной мембраны, Ф	7,33×10 <sup>-14</sup> ± ±0,81×10 <sup>-14</sup>	5,13×10 <sup>-14</sup> ± ±3,78×10 <sup>-14</sup>	0,00001

увеличение обобщенных показателей вязкости и жесткости у реконвалесцентов COVID-19, выявленных в настоящем исследовании, наряду с влиянием сниженной концентрации внутриклеточного АТФ [33]. Другой механизм, объясняющий нарастание внутриэритроцитарной жесткости, связан с тем, что SARS-CoV-2 поражает 1-β-цепь гемоглобина и захватывает порфирина, потенциально ингибируя гем. Результаты докинга показали, что белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a вируса скоординировано атакуют 1-β-цепь гемоглобина, а некоторые структурные и неструктурные вирусные белки могут связывать порфирин [34]. Данный механизм ассоциирован с нарастанием ригидности RBC, а также с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота, что существенно влияет на гемореологию [35].

По данным T. Thomas и соавт., у пациентов с КВИ COVID-19 в результате процесса окисления белка полосы 3 отмечается его избыточное расщепление, окисление и расщепление α-цепи спектрина, анкирина [18]. Отмечаются также изменения липидной архитектуры мембраны и снижение активности антиоксидантов RBC. Авторы предполагают, что эти изменения опосредуют нарушения деформируемости RBC и нарушение высвобождения АТФ. Вероятны затруднение прохождения RBC в капиллярах и нарушения вазодилатации, снижение доставки кислорода к тканям [31].

Используя цитометрию деформируемости в реальном времени, исследователи из Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin при исследовании крови 17 пациентов отметили, что КВИ COVID-19 значительно меняет размер и жесткость RBC и WBC, иногда в течение нескольких месяцев [32].

Рассмотрение электрических параметров RBC у пациентов – реконвалесцентов КВИ выявило значительное снижение отрицательного поверхностного заряда клеток, что отражали низкие уровни скорости движения RBC к электродам и величины дипольного момента, в отличие от здоровых лиц. RBC реконвалесцентов COVID-19 оказались более склонными к образованию агрегатов, чем клетки лиц группы сравнения ( $p < 0,00001$ ). Равновесная частота у постковидных пациентов оказалась резко сдвинутой в высокочастотный диапазон ( $p = 0,0004$ ; табл. 3).

Известно, что электрический заряд RBC формируют силовые кислоты (60–90% заряда), некоторые виды α-карбокислотных групп и слабых основных групп [10]. Электрокинетические свойства мембраны RBC зависят от взаимодействия белков, содержания АТФ и ионов, в первую очередь ионов кальция [28]. Модификация интегральных белков, так и белков цитоскелета при изменении

внутриклеточного уровня АТФ у пациентов, перенесших COVID-19, вызывает перераспределение поверхностного отрицательного заряда RBC [33]. «Экранирование» поверхностного заряда клеток красной крови у реконвалесцентов COVID-19, вероятно, связано с повышенным уровнем мембраносвязанных белков: IgG, компонентов комплемента C3b и C4d [34], фибриногена, С-реактивного белка, фактора Виллебранда (von Willebrand Factor – vWF) [35]. L. Lam и соавт. обнаружена повышенная экспрессия toll-подобного рецептора 9 (TLR9) на поверхности RBC пациентов с КВИ, связывающего внеклеточную митохондриальную ДНК [36] и являющегося молекулой взаимодействия RBC с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), благодаря которой возникает объемный тромб [37]. При этом H. Al-Kuraishy и соавт. обнаружили значительное снижение поверхностного заряда RBC [37].

При исследовании структуры мембраны RBC у пациентов с КВИ COVID-19 выявлено повышение экспрессии фосфатидилсерина на мембране RBC, ассоциированное с изменением заряда клеток и показателя электропроводности [24]. Повышение внутриклеточного содержания ионов кальция приводит к перемещению фосфатидилсерина на внешнюю мембрану RBC [28]. Экспрессия фосфатидилсерина является мембранной основой для развития свертывания крови. Фосфатидилсерин, экспонированный на поверхности клеток крови, облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназного комплекса, способствуя выработке тромбина. Экспрессия фосфатидилсерина на мембране RBC у больных с КВИ коррелировала с уровнем маркера тромбообразования D-димера [17].

Пациенты, перенесшие COVID-19, имели склонные к гемолизу на различных частотах электрического поля RBC. Избыточный лизис клеток выявлен у 69 (22,4%) человек, при этом степень деструкции RBC была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,000001–0,0001$ ; табл. 4). По данным W. Su и соавт., у тяжелых больных с КВИ с низкой сатурацией по сравнению с больными с нормальной сатурацией обнаружено повышение содержания свободного гема и утилизирующей его гемоксигеназы-1, что, вероятно, обусловлено умеренным гемолизом на фоне воздействия активных форм кислорода и является механизмом прогрессирования продукции активных форм кислорода при увеличении высвобождения железа [38]. E. Nader и соавт. также выявили повышенный гемолиз у больных КВИ COVID-19 [39]. Молекулы гема, образующиеся при гемолизе RBC, могут вызвать образование ковалентно стабилизированных мультимеров глобина с внутримолекулярным шиванием между α-глобиновыми цепями при образовании перекиси водорода [10]. Обнаруженное в клетках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, снижение синтеза гемоксигеназы свидетельствует о высокой вероятности такого пути [40]. Повышение уровня свободного гемоглобина вследствие гемолиза коррелировало с площадью патологических изменений легких при компьютерной томографии [17]. A. Bouchla и соавт. показали, что вирус SARS-CoV2 индуцирует окислительный стресс RBC, увеличивает содержание внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и хрупкость RBC в ответ на механическое воздействие с последующим лизисом клеток [17].

У пациентов обследованных групп проанализированы показатели поляризуемости на разных частотах электрического поля, которые отражают степень жизнеспособности клеток красной крови (табл. 5). Поляризуемость RBC на высокой частоте 10<sup>6</sup> Гц и низкой частоте 0,1×10<sup>6</sup> Гц оказалась достоверно ниже, а на высокой частоте 0,5×10<sup>6</sup> Гц – выше у перенесших COVID-19, чем у здоровых лиц ( $p = 0,000001–0,000041$ ). Относительная поляризуемость имела тенденцию к повышению у реконвалесцентов КВИ ( $p = 0,089$ ). Изменение уровней поляризуемости у пациентов, перенесших COVID-19, возможно, связано с активацией стрессового эритропоэза, в результате которого количество по-

**Таблица 3. Электрические параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, M±SD, Me [25%; 75%]**

Показатель	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Электропроводность клеток, См/м	5,4×10 <sup>-5</sup> ±0,62×10 <sup>-5</sup>	7,18×10 <sup>-5</sup> ±1,55×10 <sup>-5</sup>	0,000001
Скорость движения RBC к электродам, мкм/с	7,52±1,6	3,66±0,61	0,00001
Равновесная частота, Гц	0,52×10 <sup>6</sup> ±0,17×10 <sup>6</sup>	1,42×10 <sup>6</sup> ±3,43×10 <sup>6</sup>	0,0004
Дипольный момент, Кл/м	7,44×10 <sup>-21</sup> ±±1,1×10 <sup>-21</sup> , 7,1 [6,8; 8,5]	4,67×10 <sup>-21</sup> ±±1,43×10 <sup>-21</sup> , 3,9 [3,5; 5,9]	0,00001
Индекс агрегации RBC, усл. коэффициент	0,48±0,19	0,64±0,10	0,00001

ступивших в кровообращение эритроцитарных ядерных клеток-предшественников, по данным S. Shahbaz и соавт., достигало уровня 45% от числа мононуклеарных клеток периферической крови. Более низкий уровень гемоглобина авторы связывают с увеличением доли клеток-предшественников в кровообращении [41]. Снижение резистентности RBC, отражаемое показателями поляризуемости, у реконвалесцентов COVID-19 может быть обусловлено снижением активности супероксиддисмутазы (SOD), одного из ос-

**Таблица 4. Уровни индекса деструкции RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, M±SD, Me [25%; 75%]**

Индекс деструкции RBC при значениях в Гц, %	Группа		p
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
10 <sup>6</sup>	0,10±0,42, 0,08 [0,06; 0,12]	3,52±2,34, 3,1 [2,9; 4,3]	0,000001
0,5×10 <sup>6</sup>	0,12±0,31, 0,10 [0,07; 0,12]	3,51±1,85, 2,8 [2,2; 4,4]	0,00001
0,1×10 <sup>6</sup>	0,08±0,3, 0,06 [0,04; 0,1]	3,2±1,47, 2,6 [2,1; 3,8]	0,0001
0,5×10 <sup>5</sup>	0,04±0,1, 0,03 [0,02; 0,09]	3,65±3,72, 3,0 [2,5; 4,3]	0,00001

новных ферментов антиоксидантной защиты. В. Хи и соавт. показали, что уровень SOD отражал тяжесть заболевания и мог служить индикаторным белком прогрессирования КВИ COVID-19 [42]. Изменения в уровнях поляризуемости RBC, вероятно, ассоциированы с избыточной продукцией везикул клетками красной крови с тканевым фактором, являющихся основой для свертывания крови [18].

Данные исследования параметров гемостаза в обследуемых группах представлены в табл. 6. При исследовании гемостаза использованы тесты, позволяющие одновременно оценить состояние всех основных звеньев гемостаза и реологические свойства RBC. Оценивали активность внешней и внутренней систем свертывания крови, этап образования фибрина (тромбообразование), агрегацию тромбоцитов

(platelets – PLT) и ЛТА, активность антитромбиновых систем и фибринолиза, наличие ВаК (антифосфолипидных АТ – АФАТ).

У пациентов, перенесших КВИ, активность клеточного, первичного гемостаза была достоверно увеличена по показателям лабораторных тестов длительности кровотечения ( $p=0,000024$ ), ГАТ ( $p<0,000001$ ), ЛТА ( $p=0,000049$ ) и уровня vWF ( $p<0,000001$ ). ГАТ с малыми дозами индуктора отражает агрегацию PLT с секрецией гранул, и течет в 2 волны агрегации. У пациентов – реконвалесцентов COVID-19 преобладала активация клеточного гемостаза за счет повышения активности WBC, ЛТА. Последняя участвует в развитии микроциркуляторных нарушений, образовании NETs [38], стимулирует свертывание крови за счет презентации тканевого фактора и генерации запальных доз тромбина. По данным S. Shen и соавт., у пациентов с КВИ COVID-19 в кровотоке ранее наблюдались активированные PLT, усиление агрегации PLT и тромбоцитарно-моноцитарной агрегации [43]. Длительность кровотечения является интегральным показателем, объединяющим агрегационную и секреторную активность PLT и WBC, активацию и спазм сосудистой стенки с формированием первичного тромба.

Достоверное увеличение активности vWF отражает активацию и повреждение эндотелия сосудистой стенки. В тельцах Вейбеля–Паладе vWF накапливается субэндотелиально и высвобождается в кровоток с дегрануляцией телец при активации или повреждении эндотелия. vWF – крупномолекулярный белок, он обеспечивает адгезию PLT к поврежденному эндотелию, а также участвует в агрегации клеток, как и фибриноген, обеспечивая развитие клеточного тромба. Увеличение уровня vWF является фактором риска ИБС, ранее оно отмечалось при КВИ [10].

Увеличение активности vWF у пациентов, перенесших КВИ, носило выраженный характер с постепенным снижением в динамике наблюдения и нормализацией показателя через 8–12 мес после заболевания. Однако у небольшой части обследованных и через 1 год сохранялись избыточные уровни vWF, свидетельствующие о течении эндотелиита. В течение 1-го месяца после развития инфекции средний уровень активности vWF составлял 205,52%, в динамике наблюдения снижаясь до 136,3% к 8–12-му месяцу наблюдения. Внутрисосудистое свертывание, фибринообразование усилено в группе реконвалесцентов COVID-19 по уровню РФМК ( $p=0,000003$ ), свидетельствуя об активном течении пристеночного свертывания и подтверждая наличие эндотелиита у пациентов. У больных, перенесших COVID-19, выявлено достоверное умеренное увеличение уровня фибриногена ( $p<0,000001$ ), подтверждающее течение воспалительного процесса.

Активация гемостаза у больных, перенесших COVID-19, имела компенсированный характер, характерный для течения воспалительного процесса. Не обнаружены признаки нарушений компенсаторных механизмов, которые позволяют развиваться диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Активность свертывающей системы гемостаза в тесте активации по внутреннему, XII-а зависимому механизму свертывания, оказалась достоверно снижена на фоне действия антитромбиновых систем и белков воспаления ( $p<0,000001$ ).

У пациентов – реконвалесцентов COVID-19 в результате перенесенного воспалительного процесса с избыточной активацией внутрисосудистого свертывания активность основного антитромбина плазмы крови – антитромбина III – была относительно снижена по сравнению с пациентами группы сравнения, вероятно, в результате избыточного потребления при связывании образующегося тромбина ( $p<0,000001$ ). Обращает на себя внимание умеренное относительное увеличение активности ВаК ( $p<0,000001$ ). Оно свидетельствует об участии АФАТ в течении процесса, не выходящем за рамки контролируемого иммунного ответа, у

Таблица 5. Показатели поляризуемости RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD, Ме [25%; 75%]

Показатель	Группа		P
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
Поляризуемость на частоте $10^6$ Гц, м <sup>3</sup>	$6,44 \times 10^{-15} \pm 1,8 \times 10^{-15}$ , 6,2 [5,7; 8,4]	$5,35 \times 10^{-15} \pm 4,5 \times 10^{-15}$ , 4,9 [4,6; 5,9]	0,000019
Поляризуемость на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, м <sup>3</sup>	$4,88 \times 10^{-15} \pm 1,2 \times 10^{-15}$ , 4,7 [3,9; 6,5]	$5,61 \times 10^{-15} \pm 4,2 \times 10^{-15}$ , 4,6 [4,1; 5,5]	0,000041
Поляризуемость на частоте $0,1 \times 10^6$ Гц, м <sup>3</sup>	$-3,66 \times 10^{-15} \pm 2,3 \times 10^{-15}$ , -2,8 [-2,2; -5,5]	$-5,33 \times 10^{-15} \pm 5,1 \times 10^{-15}$ , -4,8 [-3,9; -5,6]	0,000001
Поляризуемость на частоте $0,05 \times 10^6$ Гц, м <sup>3</sup>	$-4,70 \times 10^{-15} \pm 2,5 \times 10^{-15}$ , -4,2 [-4,0; -6,4]	$-4,87 \times 10^{-15} \pm 3,5 \times 10^{-15}$ , -3,9 [-3,6; -4,7]	0,628
Относительная поляризуемость	0,95±0,31, 0,91 [0,87; 1,8]	1,18±0,66, 1,1 [0,97; 1,9]	0,089

Таблица 6. Параметры гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, и в группе сравнения, М±SD

Показатели гемостаза	Группа		P
	сравнения (n=50)	пациентов – реконвалесцентов COVID-19 (n=308)	
ГАТ $10^2$ , с	16,21±1,69	16,10±1,59	0,668
ГАТ $10^6$ , с	45,72±1,63	44,0±2,39	0,000001
ЛТА, с	8,12±0,42	7,86±0,35	0,000049
ЛТАфизиол, с	7,85±1,06	7,57±3,61	0,278
МА, %	98,44±2,47	96,9±4,14	0,00027
ИИТ	2,12±0,35	2,2±0,41	0,146
ПТИ, %	98,21±3,6	98,4±8,04	0,780
МНО	1,029±0,09	1,04±0,17	0,487
РФМК, г/л	0,072±0,02	0,085±0,014	0,00003
ХЗФ, мин	10,27±6,3	10,86±5,63	0,537
Фибриноген, г/л	3,07±0,78	3,81±0,97	0,000001
vWF, %	100,00±5,08	182,75±4,12	0,000001
Антитромбин III, %	121,4±19,1	95,9±22,27	0,000001
ВаК, отн. ед.	0,92±0,081	1,075±0,096	0,000001
Длительность кровотечения, мин	2,05±0,42	1,77±0,46	0,000024
ВСК, мин	4,75±0,71	4,22±0,63	0,000001

больных, перенесших КВИ COVID-19. Уровень АТ остается низким, их увеличение не является доминирующим механизмом в развитии внутрисосудистых нарушений у большинства больных.

Появление АФАТ ранее отмечено у 52% пациентов с COVID-19, однако титр АТ у многих пациентов невысокий [44], и наличие АТ не сопровождалось развитием тромбозов. Появление АФАТ у пациентов с COVID-19 ассоциировано с увеличением числа PLT, уровня NETs, ухудшением респираторных нарушений [45].

Изменения гемостаза у реконвалесцентов, перенесших КВИ COVID-19, свидетельствовали об активации и повреждении эндотелия сосудистой стенки у подавляющей части пациентов, активации гемостаза, в большей степени первичного, клеточного, пристеночного свертывания кро-

ви в сочетании с изменениями гемореологических характеристик RBC. В целом изменения укладываются в картину эндотелиита и указывают на умеренное повышение риска внутрисосудистых осложнений и тромбозов. Изменения гемореологических свойств RBC опосредуют умеренные нарушения микроциркуляторного кровотока.

Для коррекции выявленных изменений у 42 пациентов использовали комплекс препаратов, направленных на восстановление клеточной (фосфолипидной) мембраны, коррекцию МдФ и внутриклеточного энергетического обмена, антиоксидантного потенциала. Выбор препаратов обусловлен необходимостью коррекции ЭдФ и восстановления реологических характеристик RBC у пациентов, перенесших КВИ COVID-19. Он включал в себя фиксированную фармакологическую композицию никотинамида, кокарбоксылазы, трифосаденина, цианокобаламина для внутримышечного введения (препарат Кокарнит®) и цитидин-5-дифосфохолин (цитиколин, препарат Роноцит®).

На предварительном этапе мы оценили *in vitro* влияние серии препаратов на свойства RBC у пациентов, перенесших COVID-19, и обнаружили способность цитидин-5-дифосфохолин (Роноцит®) отчетливо улучшать деформируемость и реологические свойства RBC, снижать выраженность гемолиза [46]. В условиях *in vitro* препарат снижал повышенную жесткость, вязкость и агрегацию RBC, обеспечивая их способность эффективно участвовать в микроциркуляторном кровотоке. Отмечено улучшение внутриклеточных энергетических процессов, повышение жизнеспособности, восстановление характеристик клеточных мембран и резкое уменьшение гемолиза RBC. Это определило необходимость оценки эффективности клинического применения препарата. Цитиколин участвует в восстановлении фосфолипидной оболочки клеток крови, эндотелия сосудов и снижении активности воспаления. Кроме того, цитиколин ограничивает образование свободных радикалов и развитие апоптоза, снижает активность фосфолипазы A<sub>2</sub> – одного из важнейших ферментов, обеспечивающих высвобождение арахидоновой кислоты и развитие воспалительной реакции. Он способствует образованию глутатиона и снижению оксидативного повреждения липидов клеточных мембран, поддерживает активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, стимулирует мобилизацию из костного мозга эндотелиальных прогениторных клеток [47].

Цитиколин участвует в синтезе ацетилхолина, увеличивает плотность дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов. Ацетилхолин прямо активирует эндотелий, вызывая синтез оксида азота и расширение сосудов. Однако у пациентов с КВИ не менее важно участие ацетилхолина в регуляции воспалительного ответа. В настоящее время в организме открыта холинергическая противовоспалительная система. Она состоит из 3 частей: афферентный блуждающий нерв воспринимает сигналы воспаления, медулярно-висцеральная зона обрабатывает сигналы, эфферентный блуждающий нерв регулирует силу воспаления. При стимуляции рецепторов холинергической противовоспалительной системы, в частности α7-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7NACHr), в организме значительно снижается содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1b, 6, фактора некроза опухоли α, меняются соотношения макрофагов про- и противовоспалительных фенотипов, снижается системное воспаление [48].

Роноцит® – раствор цитиколина для приема внутрь, 1000 мг в 10 мл. Препарат Роноцит® использовался перорально по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 8 нед.

При вирусных инфекциях обнаружено, что коррекция метаболических нарушений, вызванных вирусной агрессией и ишемией, в эндотелиальных клетках восстанавливает их здоровый антитромботический фенотип, сосудистую целостность с уменьшенной проницаемостью [10]. В состоянии покоя эндотелий усиливает метаболизм, увеличивая

активность окисления жирных кислот до 3 раз. Усиление метаболизма обеспечивает окислительно-восстановительный гомеостаз [10]. В качестве фармакологической композиции для коррекции МдФ и ЭдФ использован препарат Кокарнит®.

Кокарнит® является фармакологической композицией, содержащей никотинамид 20 мг, кокарбоксылазу 50 мг, трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг, цианокобаламин 0,5 мг, для внутримышечного применения. Препарат Кокарнит® применяли в виде 12 внутримышечных инъекций ежедневно или через день. Никотинамид восстанавливает энергетический обмен клеток, активирует зависимые от окисленного никотинамидаденин-динуклеотида (NAD) ферменты клеток, повышает антиоксидантный потенциал, стимулирует очищение клеток от поврежденных митохондрий, обладает противовоспалительным действием, снижает уровень ИЛ-6 [49]. Никотинамид является предшественником кофермента NAD<sup>+</sup> в клеточной цепи переноса энергии, которая обеспечивает клеточный метаболизм, окислительно-восстановительные процессы, выработку энергии в митохондриях.

Никотинамид используется ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP) для маркировки РНК коронавируса и противовирусной защиты. Однако вирус SARS-CoV2 освобождается от метки, вызывая избыточную активность PARP, усиление неэффективного противовирусного ответа, истощая внутриклеточное содержание никотинамида. В подтверждение этому в крови пациентов с КВИ COVID-19 обнаружено снижение содержания мононуклеотида никотинамида, у больных отмечалось усиление регуляции генов PARP и NAD<sup>+</sup> [49]. Ожидается, что поступление никотинамида при применении Кокарнит® восстановит активность зависимых от никотинамида ферментных систем. Предполагается также, что никотинамид способен препятствовать развитию фиброза сердца [49]. Учитывая потенциал никотинамида, в США зарегистрировано 4 клинических испытания влияния никотинамида на течение КВИ.

Никотинамид стимулирует эритропоэз, снижает свертывающую активность крови, усиливает фибринолитическую активность, повышает уровень микроРНК, восстанавливающих сосудистую стенку, корректирует ЭдФ, подавляет воспаление сосудистого эндотелия, стимулируя гемоксигеназу-1 и подавляя нуклеарный фактор каппа-би в сосудистой стенке [50].

Кокарбоксылаза – активная форма тиамин, входит в состав ферментов, катализирующих карбоксилирование, участвует в образовании ацетилкоэнзима А, активирует пентозофосфатный шунт и углеводный обмен, участвует в синтезе нуклеотидов, липидов и нейротрансмиттеров, а также в антиоксидантной защите. Высокие дозы тиамин снижают активность циклооксигеназы-2 и липоксигеназы-5, снижая синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов.

Тиамин способен ингибировать активацию ядерного фактора транскрипции нуклеарного фактора каппа-би 40 – важнейшего сигнального пути иммунных и воспалительных реакций. Тиамин влияет на апоптоз и клеточную пролиферацию, активируя сигнальные пути протеинкиназы В и активируемой митогеном протеинкиназы – MAPK. Активируя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу тиамин стимулирует рецептор васкулярно-эндотелиального фактора роста, усиливая ангиогенез [51]. Тиамин обеспечивает восстановление важнейшего антиоксиданта глутатиона, что особенно важно для RBC, активируя пентозофосфатный шунт. Он ослабляет воспалительную реакцию, вызывая снижение продукции эндотелиальной синтазы оксида азота и эндотелина-1. Тиамин участвует в энергетических процессах и регенерации нервных клеток [52]. Согласно рекомендациям Минздрава России тиамин включен в протокол лечения больных КВИ COVID-19 [23].

Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) играет важную роль в синтезе ДНК, трансметилировании, метаболизме аминокислот

Таблица 7. Морфометрические показатели RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Средний диаметр RBC, мкм	7,50±0,082, 7,50 [7,48; 7,52]	7,56±0,054, 7,54 [7,50; 7,54]	7,49±0,067, 7,50 [7,46; 7,50]	7,50±0,055, 7,50 [7,48; 7,51]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,00007</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,540; p <sub>3,4</sub> =0,484; <b>p<sub>2,4</sub>=0,0001</b>
Доля дискоцитов, %	59,25±18,1, 57,8 [52,2; 68,9]	70,55±15,7, 68,1 [64,7; 69,7]	60,7±17,3, 56,4 [54,8; 66,5]	63,9±14,7, 63 [59,1; 65,2]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,003</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,718; p <sub>3,4</sub> 0,400; <b>p<sub>2,4</sub>=0,057</b>
Доля сфероцитов, %	37,8±12,5, 35 [36,8;42,1]	24,5±10,4, 23,7 [22,8;25,7]	38,2±14,3, 36 [34,4;41,9]	34,8±11,9, 32,7 [31,7;38,2]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0001</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,896; p <sub>3,4</sub> =0,276; <b>p<sub>2,4</sub>=0,0001</b>
Доля деформированных клеток, %	51,9±17,1, 48,4 [46,2; 52,8]	32,4±16,8, 30,7 [28,6; 35,7]	52,1±19,2, 50,0 [47,6; 51,7]	47,4±15,3, 45,2 [43,8; 47,2]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0001</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,961; p <sub>3,4</sub> =0,254; <b>p<sub>2,4</sub>=0,0001</b>

Таблица 8. Вязкоупругие параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Амплитуда деформации на частоте 10 <sup>6</sup> Гц, м	6,1×10 <sup>-6</sup> ±1,9×10 <sup>-6</sup>	7,0×10 <sup>-6</sup> ±2,1×10 <sup>-6</sup>	6,0×10 <sup>-6</sup> ±2,24×10 <sup>-6</sup>	6,1×10 <sup>-6</sup> ±2,0×10 <sup>-6</sup>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,04</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,832; p <sub>3,4</sub> =0,687; <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5×10 <sup>6</sup> Гц, %	46,5±16,3	61,7±15,7	47,9±14,1	53,1±17,3	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0003</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,685; p <sub>3,4</sub> =0,166; <b>p<sub>2,4</sub>=0,025</b>
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	9,61×10 <sup>-6</sup> ±3,3×10 <sup>-6</sup>	8,0×10 <sup>-6</sup> ±2,4×10 <sup>-6</sup>	9,50×10 <sup>-6</sup> ±5,6×10 <sup>-6</sup>	9,0×10 <sup>-6</sup> ±2,1×10 <sup>-6</sup>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,036</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,923; p <sub>3,4</sub> =0,616; <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
Обобщенный показатель вязкости, Па·с	0,73±0,09	0,67±0,07	0,72±0,11	0,70±0,08	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0004</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,653; p <sub>3,4</sub> =0,370; <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
Емкость клеточной мембраны, Ф	5,3×10 <sup>-14</sup> ±4,1×10 <sup>-14</sup>	6,9×10 <sup>-14</sup> ±2,5×10 <sup>-14</sup>	5,2×10 <sup>-14</sup> ±3,8×10 <sup>-14</sup>	5,9×10 <sup>-14</sup> ±2,4×10 <sup>-14</sup>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,032</b> ; p <sub>1,3</sub> =0,910; p <sub>3,4</sub> =0,351; <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>

кислот и жирных кислот, кроветворении [53, 54]. Витамин В<sub>12</sub> действует как поглотитель активных форм кислорода, супероксида, снижает окислительный стресс в цитозоле и митохондриях, устраняет МДФ и предотвращает гибель клеток [54]. Витамин В<sub>12</sub> обеспечивает сохранение мощного антиоксиданта глутатиона. Снижение уровня цианокобаламина сочетается с повышением синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и эпидермального фактора роста, а также токсичной аминокислоты гомоцистеина [54]. Применение витамина В<sub>12</sub> увеличило синтез фосфатидилхолина, фосфатидилэтанолamina, сфингомиелина и плазмалогенов в клетках, повышало активность SOD и каталазы, разрушавших активные формы кислорода [54]. Ранее при использовании комбинации никотинамида и цитиколина в клеточных культурах отмечалось синергичное действие с усилением противовоспалительного и метаболического эффектов [55].

Пациенты, перенесшие COVID-19 (42 человека), получившие ТК в течение 8 нед, не отличались от пациентов группы сравнения (36 человек), реконвалесцентов COVID-19, по уровням электрических и вязкоупругих параметров RBC и показателям гемостаза в дебюте наблюдения. Через 8 нед после начала терапии в основной группе и в группе наблюдения без ТК повторно определены лабораторные параметры. В динамике наблюдения в основной группе на фоне проведенной терапии увеличился размер RBC, доля дискоцитов, снизились доли деформированных клеток и сфероцитов ( $p=0,00007-0,003$ ); табл. 7. ТК в течение 8 нед привела к увеличению амплитуды деформации RBC на высоких частотах электрического поля (10<sup>6</sup>, 5×10<sup>5</sup> Гц), емкости мембран и снижению обобщенных показателей жесткости и вязкости ( $p=0,0003-0,04$ ); табл. 8. Исследование электрических параметров RBC выявило косвенные признаки увеличения поверхностного заряда RBC под влиянием терапии: снизился уровень электропроводности мембран клеток, возросла

скорость движения RBC к электродам, величина дипольного момента, произошло смещение равновесной частоты в низкочастотный диапазон ( $p=0,0001-0,052$ ); табл. 9. При исследовании индексов деструкции RBC на разных частотах выявлено снижение степени гемолиза, в большей степени на низких частотах электрического поля ( $p=0,0004-0,05$ ); табл. 10. Изучение показателей поляризуемости позволило установить повышение уровней данного параметра в большей степени на частотах 5×10<sup>5</sup>, 10<sup>5</sup>, 5×10<sup>4</sup> Гц ( $p=0,005-0,05$ ); табл. 11. Особенно выраженные сдвиги отмечены под влиянием терапии по показателю относительной поляризуемости клеток, отражающему степень адаптации RBC ( $p=0,001-0,009$ ).

В группе сравнения пациентов – реконвалесцентов COVID-19, сопоставимых с основной группой по уровням параметров RBC, при общем тренде к улучшению показателей RBC через 8 нед наблюдения без использования ТК статистически значимых различий в динамике наблюдения не выявлено.

В целом через 8 нед после начала терапии повысилась жизнеспособность клеток крови, отмечено улучшение реологических характеристик RBC и снижение их агрегации, снизилась выраженность гемолиза RBC, повысилась их жизнеспособность.

В группе пациентов на фоне применения препаратов Ронкоцит® и Кокарнит® отмечали нормализацию уровня vWF ( $p=0,0001$ ); табл. 12, отражающую восстановление целостности и функции эндотелия. Показатели внутрисосудистого свертывания, оцениваемые по уровню РФМК, статистически значимо снизились ( $p=0,018$ ; см. табл. 12), фактически достигнув значений группы сравнения здоровых людей (см. табл. 6). В группе больных, не получавших терапию, продемонстрировано снижение ранее повышенного уровня vWF, однако его уровень оставался умеренно повышенным, а уровень РФМК существенно не изменился. Длитель-

**Таблица 9. Электрические параметры RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]**

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Электропроводность клеток, См/м	7,24×10 <sup>-5</sup> ±2,8×10 <sup>-5</sup>	6,05×10 <sup>-5</sup> ±2,3×10 <sup>-5</sup>	7,33×10 <sup>-5</sup> ±3,1×10 <sup>-5</sup>	6,97×10 <sup>-5</sup> ±2,0×10 <sup>-5</sup>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,034</b> p <sub>1,3</sub> =0,893 p <sub>3,4</sub> =0,566 <b>p<sub>2,4</sub>=0,052</b>
Скорость движения RBC к электродам, мкм/с	4,1±2,1	5,9±2,91	3,9±2,2	4,2±1,88	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0016</b> p <sub>1,3</sub> =0,683 p <sub>3,4</sub> =0,410 <b>p<sub>2,4</sub>=0,002</b>
Равновесная частота, Гц	1,11×10 <sup>6</sup> ±0,9×10 <sup>6</sup>	0,7×10 <sup>6</sup> ±0,3×10 <sup>6</sup>	0,99×10 <sup>6</sup> ±0,8×10 <sup>6</sup>	0,86×10 <sup>6</sup> ±0,4×10 <sup>6</sup>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,006</b> p <sub>1,3</sub> =0,531 p <sub>3,4</sub> =0,367 <b>p<sub>2,4</sub>=0,037</b>
Дипольный момент, Кл/м	4,71×10 <sup>-21</sup> ±2,7×10 <sup>-21</sup> , 4,1 [3,9; 5,7]	6,75×10 <sup>-21</sup> ±1,9×10 <sup>-21</sup> , 5,9 [5,1; 6,7]	4,89×10 <sup>-21</sup> ±1,61×10 <sup>-21</sup> , 4,2 [3,7; 5,8]	5,2×10 <sup>-21</sup> ±2,1×10 <sup>-21</sup> , 4,5 [4,1; 5,7]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0001</b> p <sub>1,3</sub> =0,711 p <sub>3,4</sub> =0,479 <b>p<sub>2,4</sub>=0,001</b>
Индекс агрегации RBC, усл. коэффициент	0,65±0,25	0,52±0,18	0,64±0,20	0,61±0,17	<b>p<sub>1,2</sub>=0,006</b> p <sub>1,3</sub> =0,843 p <sub>3,4</sub> =0,416 <b>p<sub>2,4</sub>=0,005</b>

**Таблица 10. Уровни индекса деструкции RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]**

Индекс деструкции RBC при показателе в Гц, %	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
10 <sup>6</sup>	3,3±2,1, 3,0 [2,8; 3,9]	2,0±1,9, 1,9 [1,7; 2,2]	3,5±2,6, 3,2 [3,0; 4,1]	2,9±2,1, 2,8 [2,6; 3,1]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,003; p<sub>1,3</sub>=0,710;</b> p <sub>3,4</sub> =0,282; <b>p<sub>2,4</sub>=0,051</b>
0,5×10 <sup>6</sup>	3,4±1,9, 2,9 [2,3; 4,2]	1,9±1,88, 2,2 [1,8; 3,1]	3,21±1,9, 2,8 [2,1; 4,5]	2,8±2,2, 2,6 [2,2; 3,5]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0004; p<sub>1,3</sub>=0,661;</b> p <sub>3,4</sub> =0,404; <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
0,1×10 <sup>6</sup>	3,1±2,7, 2,9 [2,2; 3,7]	1,4±1,47, 1,7 [1,2; 2,5]	3,0±2,2, 2,7 [2,3; 3,8]	2,5±1,9, 2,4 [2,1; 3,5]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0004; p<sub>1,3</sub>=0,855;</b> p <sub>3,4</sub> =0,362; <b>p<sub>2,4</sub>=0,02</b>
0,5×10 <sup>5</sup>	3,51±3,5, 3,0 [2,6; 4,4]	1,5±1,9, 1,6 [1,3; 2,4]	3,6±2,9, 3,1 [2,8; 4,4]	2,2±2,8, 2,3 [2,0; 3,9]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001; p<sub>1,3</sub>=0,901;</b> <b>p<sub>3,4</sub>=0,04; p<sub>2,4</sub>=0,208</b>

**Таблица 11. Показатели поляризуемости RBC у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD, Me [25%; 75%]**

Показатели RBC	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				p
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
Поляризуемость на частоте в Гц, м <sup>3</sup>					
10 <sup>6</sup>	5,11×10 <sup>-15</sup> ±4,1×10 <sup>-15</sup> , 4,8 [4,5; 5,9]	6,93×10 <sup>-15</sup> ±4,5×10 <sup>-15</sup> , 6,5 [5,9; 7,2]	4,94×10 <sup>-15</sup> ±4,2×10 <sup>-15</sup> , 4,7 [4,4; 5,8]	5,37×10 <sup>-15</sup> ±4,0×10 <sup>-15</sup> , 5,1 [4,6; 6,1]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,05</b> p <sub>1,3</sub> =0,857 p <sub>3,4</sub> =0,656 p <sub>2,4</sub> =0,106
0,5×10 <sup>6</sup>	5,5×10 <sup>-15</sup> ±4,2×10 <sup>-15</sup> , 5,2 [4,7; 5,8]	7,32×10 <sup>-15</sup> ±3,7×10 <sup>-15</sup> , 6,9 [6,1; 7,5]	5,42×10 <sup>-15</sup> ±4,3×10 <sup>-15</sup> , 5,1 [4,8; 5,7]	5,95×10 <sup>-15</sup> ±3,5×10 <sup>-15</sup> , 5,6 [5,1; 6,2]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,036</b> p <sub>1,3</sub> =0,933 p <sub>3,4</sub> =0,565 <b>p<sub>2,4</sub>=0,066</b>
0,1×10 <sup>6</sup>	-5,42×10 <sup>-15</sup> ±4,1×10 <sup>-15</sup> , -5,2 [-4,5; -5,7]	-3,9×10 <sup>-15</sup> ±2,5×10 <sup>-15</sup> , -3,8 [-3,1; -4,6]	-5,30×10 <sup>-15</sup> ±4,2×10 <sup>-15</sup> , -4,9 [-4,4; -5,6]	-4,7×10 <sup>-15</sup> ±2,9×10 <sup>-15</sup> , -4,4 [-4,0; -5,1]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,01</b> p <sub>1,3</sub> =0,898 p <sub>3,4</sub> =0,482 <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
0,05×10 <sup>6</sup>	-4,70×10 <sup>-15</sup> ±3,7×10 <sup>-15</sup> , -4,3 [-3,9; -5,1]	-2,88×10 <sup>-15</sup> ±2,0×10 <sup>-15</sup> , -3,1 [-2,6; -3,5]	-4,51×10 <sup>-15</sup> ±3,5×10 <sup>-15</sup> , 4,4 [-4,0; -5,2]	-3,89×10 <sup>-15</sup> ±2,5×10 <sup>-15</sup> , -3,7 [-3,2; -4,5]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,005</b> p <sub>1,3</sub> =0,815 p <sub>3,4</sub> =0,420 <b>p<sub>2,4</sub>=0,05</b>
Относительная поляризуемость	1,05±0,55, 0,92 [0,81; 1,1]	1,44±0,52, 1,2 [0,96; 1,3]	0,98±0,60, 0,96 [0,78; 1,1]	1,12±0,54, 0,99 [0,82; 1,1]	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> p <sub>1,3</sub> =0,586 p <sub>3,4</sub> =0,301 <b>p<sub>2,4</sub>=0,009</b>

Таблица 12. Параметры гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, в динамике терапии и в группе сравнения реконвалесцентов COVID-19, M±SD

Показатели гемостаза	Группа пациентов – реконвалесцентов COVID-19				P
	до лечения – 1-я (n=42)	после лечения – 2-я (n=42)	контрольная – 3-я (n=36)	контрольная – 4-я (n=36) через 8 нед	
ГАТ 10 <sup>3</sup> , с	16,18±10,4	16,72±11,1	16,32±11,88	16,40±10,1	$p_{1,2}=0,819; p_{1,3}=0,956; p_{3,4}=0,975; p_{2,4}=0,894$
ГАТ 10 <sup>6</sup> , с	44,2±13,6	45,12±12,4	44,1±15	44,8±14,5	$p_{1,2}=0,747; p_{1,3}=0,975; p_{3,4}=0,841; p_{2,4}=0,917$
ЛТА, с	7,88±2,52	8,20±3,3	7,75±3,72	7,63±3,24	$p_{1,2}=0,619; p_{1,3}=0,859; p_{3,4}=0,882; p_{2,4}=0,445$
МА, %	96,1±25,3	97,68±27,1	97,2±28,2	99,6±30,2	$p_{1,2}=0,782; p_{1,3}=0,857; p_{3,4}=0,728; p_{2,4}=0,769$
ИИТ	2,17±3,3	2,2±4,1	2,21±2,88	2,35±3,66	$p_{1,2}=0,970; p_{1,3}=0,954; p_{3,4}=0,857; p_{2,4}=0,864$
ПТИ, %	98,1±46,6	98,9±29,8	97,8±41,4	99,3±48,2	$p_{1,2}=0,925; p_{1,3}=0,976; p_{3,4}=0,887; p_{2,4}=0,965$
МНО	1,03±0,97	1,047±1,16	1,04±0,96	1,052±1,26	$p_{1,2}=0,942; p_{1,3}=0,963; p_{3,4}=0,960; p_{2,4}=0,985$
РФМК, г/л	0,086±0,03	0,071±0,019	0,085±0,066	0,083±0,03	$p_{1,2}=0,018; p_{1,3}=0,934; p_{3,4}=0,869; p_{2,4}=0,043$
ХЗФ, мин	10,80±5,4	10,14±7,10	10,82±6,4	10,46±5,63	$p_{1,2}=0,631; p_{1,3}=0,988; p_{3,4}=0,800; p_{2,4}=0,824$
Фибриноген, г/л	3,88±0,92	3,52±0,94	3,90±0,95	3,76±1,05	$p_{1,2}=0,083; p_{1,3}=0,922; p_{3,4}=0,538; p_{2,4}=0,293$
vWF, %	186,9±92,3	109,1±79,1	188,1±95,4	153,2±81	$p_{1,2}=0,0001; p_{1,3}=0,955; p_{3,4}=0,098; p_{2,4}=0,017$
Антитромбин III, %	96,1±24,7	107,0±24,1	97,9±22,8	110,4±35,4	$p_{1,2}=0,043; p_{1,3}=0,738; p_{3,4}=0,079; p_{2,4}=0,627$
ВаК, отн. ед.	1,077±0,09	1,06±0,05	1,076±0,088	1,08±0,10	$p_{1,2}=0,252; p_{1,3}=0,958; p_{3,4}=0,851; p_{2,4}=0,255$
Длительность кровотечения, мин	1,76±0,48	2,07±0,63	1,75±0,51	1,81±0,58	$p_{1,2}=0,012; p_{1,3}=0,929; p_{3,4}=0,641; p_{2,4}=0,05$
ВСК, мин	4,20±0,65	4,69±0,77	4,25±0,73	4,55±0,66	$p_{1,2}=0,001; p_{1,3}=0,749; p_{3,4}=0,069; p_{2,4}=0,371$

ность кровотечения является интегральным показателем, отражающим активность первичного клеточного гемостаза (PLT, WBC, сосудистой стенки). Длительность кровотечения нормализовалась у обследуемых в группе получавших лечение ( $p=0,012$ ) в отличие от показателей пациентов, не получавших терапию ( $p=0,05$ ); см. табл. 12. Отмечалось также статистически значимое удлинение времени свертывания крови (ВСК;  $p=0,001$ ) в группе лечения, тем не менее на фоне тенденции к замедлению свертывания крови в группе сравнения не отмечено достоверного различия с ее значениями (см. табл. 12).

Эндотелиит является не только одним из морфологических субстратов коронавирусного поражения, но и фактором риска ССЗ, одним из фрагментов мультисиндромного постковидного состояния [10, 11]. Эндотелий является основной ГЭБ, и его дисфункция сопровождается повышенной проницаемостью ГЭБ. Нормализация уровней vWF, РФМК и длительности кровотечения у пациентов, получавших терапию комбинацией препаратов, свидетельствует о завершении эндотелиита. Состояние пациентов, не получавших терапию, свидетельствовало о постепенном улучшении состояния после КВИ в динамике, однако проявления эндотелиита и факторы риска ИБС сохранялись в течение продолжительного периода, не позволяя достичь быстрого выздоровления. Нормализация уровня vWF, являющегося фактором риска ИБС, снижала риски развития ССО [10, 35].

Для пациентов, перенесших КВИ, было характерно ухудшение реологических свойств RBC, отражающееся на снабжении тканей кислородом [10]. На фоне проводимой ТК у пациентов отмечено улучшение реологических характеристик, амплитуды деформации клеток, снижение обобщенных показателей жесткости, вязкости, индексов агрегации, увеличение числа полноценных дискоцитов, снижение индексов деструкции RBC. Это позволило нормализовать кровоток в системе микроциркуляции. Индексы деструкции отражают гемолиз RBC, их распад в кровяном русле [24]. Гемолиз вызывает поступление в кровоток свободного гема, стимулирует оксидативный стресс, ферроптоз, агрегацию и секрецию PLT [10]. Отчетливое снижение индексов деструкции на фоне проводимой терапии предупреждало эти пути возникновения воспаления и свертывания крови. RBC как безъядерная клетка, не способная к активно-

му синтезу белков, может служить моделью для оценки восстановления мембран клеток крови и эндотелия [24]. Восстановление формы RBC, снижение числа сфероцитов в группе терапии свидетельствует об улучшении их энергетических процессов [10, 24].

Субъективно, пациенты, получившие терапию, отмечали повышение активности, снижение тревожности и выраженности когнитивных нарушений.

Эти результаты свидетельствуют о потенциальной возможности терапии эндотелиита у пациентов, перенесших КВИ цитиколином (Роноцит®) и фармакологическим комплексом, включающим никотинамид и цианокобаламин (Кокарнит®).

## Заключение

Исследование выявило выраженные изменения электрических и вязкоупругих параметров RBC у реконвалесцентов COVID-19: выраженное снижение поверхностного заряда клеток с повышенной склонностью к образованию агрегатов, статистически значимое уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, высокой готовностью к гемолизу, значительно измененной структурой мембран RBC, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток ( $p=0,05-0,00001$ ).

У пациентов, перенесших КВИ, внутрисосудистые изменения свидетельствовали об активации клеточного гемостаза, эндотелия и свертывающей системы с развитием компенсированного внутрисосудистого свертывания, вялотекущей воспалительной реакции. Изменения клеточного звена, эндотелия и WBC оказались доминирующими в активации гемостаза и указывали на течение эндотелиита ( $p=0,00001$ ). Эндотелиит и умеренные изменения микроциркуляторного кровотока являются частью патогенеза хронического постковидного состояния, и они способны участвовать в поддержании неврологических нарушений, вызывая повышение проницаемости ГЭБ.

Сочетанное применение препаратов Роноцит® (цитиколина) и Кокарнит® (комбинации никотинамида, цианокобаламина, трифосаденина, кокарбоксылазы) способствовало нормализации микроциркуляторного кровотока, устране-

нию ЭдФ и эндотелиита, улучшению самочувствия и повышению активности пациентов, перенесших КВИ COVID-19. Данная фармакологическая комбинация наряду с коррекцией метаболических процессов корректировала внутрисосудистые нарушения, способствовала восстановлению эндотелия, демонстрируя ангиопротекторный эффект.

В исследовании выявлено наличие факторов риска и маркеров ССЗ у пациентов, перенесших КВИ: vWF, фибриногена, маркеров внутрисосудистого свертывания, изменения гемореологических свойств RBC (деформируемость, гемоллиз). Целесообразно проведение лабораторного мониторинга у пациентов, перенесших КВИ, включающего анализ уровней vWF, РФМК и деформируемость RBC.

Сочетанная терапия (Ронцит® и Кокарнит®) устраняла возникшие внутрисосудистые факторы риска ССЗ (повышенные уровни vWF, маркеров свертывания крови, гемореологические нарушения).

Применение ТК препаратами Кокарнит® и Ронцит® позволило добиться нормализации внутрисосудистых нарушений и устранения эндотелиита, создавая основу для дальнейшей разработки патогенетической терапии постковидного заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ (протокол №23 от 26.05.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics (Minutes No. 23 dated 26.05.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Источник финансирования.** Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетных тем «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004), «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больших распространенных заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг., FWNR-2023-0003.

**Funding source.** The work was carried out according to the State assignment within the framework of the budget topics “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004), “Improvement of methods of diagnosis, prevention and treatment of patients with common diseases of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract in Siberia”, 2023–2025, FWNR-2023-0003.

## Литература/References

- Wan EYF, Mathur S, Zhang R, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovasc Res.* 2023;119(8):1718-27. DOI:10.1093/cvr/cvac195
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. DOI:10.1038/s41591-022-01689-3
- Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine.* 2021;34:100778. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100778
- Coronavirus Disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. Available at: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Accessed: 27.01.2023.
- Ma Y, Deng J, Liu Q, et al. Long-term consequences of asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1613. DOI:10.3390/ijerph20021613
- Haque A, Pant AB. Long COVID: Untangling the complex syndrome and the search for therapeutics. *Viruses.* 2022;15(1):42. DOI:10.3390/v15010042
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):1-14. DOI:10.1038/s41579-022-00846-2
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182-96. DOI:10.1016/j.chest.2020.11.005
- Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-95. DOI:10.1038/s41569-021-00665-7
- Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Эритроциты: роль в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза. Новосибирск: Офсет-ТМ, 2022 [Kruchinina MV, Gromov AA, Generalov VM, Kruchinina EV. Eritrotsity: rol' v razvitiy narusheniy mikrotsirkulatsii i gemostaza. Novosibirsk: Ofset-TM, 2022 (in Russian)].
- Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2021;50:151645. DOI:10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
- Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):93-9 [Martynov MU, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(6):93-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnev202112106193
- Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;10.1111/ene.14775. DOI:10.1111/ene.14775
- Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021;8(23):146-9. DOI:10.1007/s13337-021-00663-w
- Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170. DOI:10.1186/s13195-020-00744-w
- Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, et al. Targeted down regulation of core mitochondrial genes during SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* [Preprint]. 2022:2022.02.19.481089. DOI:10.1101/2022.02.19.481089
- Bouchla A, Kriebardis AG, Georgatzakou HT, et al. Red blood cell abnormalities as the mirror of SARS-CoV-2 disease severity: A pilot study. *Front Physiol.* 2022;12:825055. DOI:10.3389/fphys.2021.825055
- Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4455-69. DOI:10.1021/acs.jproteome.0c00606
- Алиева А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции и частота тромботических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в различные сроки после COVID-19. *Juvenis Scientia.* 2023;9(4):35-41 [Alieva AV. Indicators of endothelial dysfunction and the rate of thrombotic complications in patients with type 2 diabetes mellitus at different periods after COVID-19. *Juvenis Scientia.* 2023;9(4):35-41 (in Russian)]. DOI:10.32415/jscentia\_2023\_9\_4\_35-41
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(10):10-6 [Mkrtyunyan AM, Oranskaya AN. Cocarnit – Highly Effective and Safe Approach to the Treat-

- ment of Diabetic Neuropathy. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(10):10-6 (in Russian). DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-162
21. Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.Ю. Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19. *PMJ*. 2021;5:2-5 [Zueva IB, Kim YuV, Suslova MYu. Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients. *RMJ*. 2021;5:2-5 (in Russian)].
22. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4. Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России 27 марта 2020 г.). М. 2020. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19\\_recomend\\_v4.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf). Ссылка активна на 10.12.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 4. Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii 27 marta 2020 g.). Moscow. 2020. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19\\_recomend\\_v4.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf). Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России 3 июня 2020 г.). М. 2020. Режим доступа: [https://medprint.ru/documents/user/MR\\_COVID-19\\_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724](https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724). Ссылка активна на 10.12.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 7. Vremennye metodicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii 3 iunია 2020 g.). Moscow. 2020. Available at: [https://medprint.ru/documents/user/MR\\_COVID-19\\_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724](https://medprint.ru/documents/user/MR_COVID-19_v7.pdf?ysclid=m0ujly-qe64769409724). Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
24. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011 [Generalov VM, Kruchinina MV, Durymanov AG, et al. Dielektroforoz v diagnostike infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevaniy. Novosibirsk: TsERIS, 2011 (in Russian)].
25. Генералов К.В., Генералов В.М., Кручинина М.В., Шувалов Г.В. Программа для ЭВМ «Определение параметров эритроцитов с помощью неоднородного переменного электрического поля». Свидетельство РФ №2016618155. Бюллетень «Программы для ЭВМ, БД, ТИМС». 2016;8. Режим доступа: <http://www.vector.nsc.ru/ru/deyatelnost/patenty/patenty-2016-god>. Ссылка активна на 23.06.2024 [Generalov KV, Generalov VM, Kruchinina MV, Shuvalov GV. Programma dlia EVM "Opredelenie parametrov eritrotsitov s pomoshch'iu neodnorodnogo peremennogo elektricheskogo polia". Svidetel'stvo RF No.2016618155. Biulleten' "Programmy dlia EVM, BD, TIMS". 2016;8. Available at: <http://www.vector.nsc.ru/ru/deyatelnost/patenty/patenty-2016-god>. Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
26. Клиническая лабораторная диагностика. Учебник. Под ред. В.В. Долгова. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2016 [Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika. Uchebnik. Pod red. VV Dolgova. Moscow: FGBOU DPO "Rossiskaiia meditsinskaiia akademiia nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniia", 2016 (in Russian)].
27. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. *J Clin Med*. 2020;9(8):2429. DOI:10.3390/jcm9082429
28. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2004 [Novitskii VV, Riazantseva NV, Stepovaia EA. Fiziologiia i patofiziologiia eritrotsita. Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta, 2004 (in Russian)].
29. Lam LM, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, et al. Erythrocytes reveal complement activation in patients with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.05.20.20104398. DOI:10.1101/2020.05.20.20104398
30. Muroya T, Kannan L, Ghiran IC, et al. C4d deposits on the surface of RBCs in trauma patients and interferes with their function. *Crit Care Med*. 2014;42(5):e364-72. DOI:10.1097/CCM.0000000000000231
31. Piagnerelli M, Vanderelst J, Rousseau A, et al. Red blood cell shape and deformability in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Front Physiol*. 2022;13:849910. DOI:10.3389/fphys.2022.849910
32. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021;120(14):2838-47. DOI:10.1016/j.bpj.2021.05.025
33. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Onohuean H, El-Saber Batiha G. COVID-19 and erythrocyte function: The roller coaster and danger. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221103151. DOI:10.1177/03946320221103151
34. Berzuini A, Bianco C, Paccapelo C, et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(6):766-8. DOI:10.1182/blood.2020006695
35. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022;212:51-7. DOI:10.1016/j.thromres.2022.02.016
36. Lam LKM, Murphy S, Kokkinaki D, et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci Transl Med*. 2021;13(616):eabj1008. DOI:10.1126/scitranslmed.abj1008
37. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hussainy HA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) and COVID-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int Immunopharmacol*. 2022;104:108516. DOI:10.1016/j.intimp.2021.108516
38. Su WL, Lin CP, Hang HC, et al. Desaturation and heme elevation during COVID-19 infection: A potential prognostic factor of heme oxygenase-1. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):113-6. DOI:10.1016/j.jmii.2020.10.001
39. Nader E, Nougier C, Boisson C, et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am J Hematol*. 2022;97(3):283-92. DOI:10.1002/ajh.26440
40. Olagnier D, Farahani E, Thyrsted J, et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun*. 2020;11(1):4938. DOI:10.1038/s41467-020-18764-3
41. Shahbaz S, Xu L, Osman M, et al. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*. 2021;16(5):1165-81. DOI:10.1016/j.stemcr.2021.04.001
42. Xu B, Lei Y, Ren X, et al. SOD1 is a possible predictor of COVID-19 progression as revealed by plasma proteomics. *ACS Omega*. 2021;6(26):16826-36. DOI:10.1021/acsomega.1c01375
43. Shen S, Zhang J, Fang Y, et al. SARS-CoV-2 interacts with platelets and megakaryocytes via ACE2-independent mechanism. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):72. DOI:10.1186/s13045-021-01082-6
44. Marfia G, Navone S, Guarnaccia L, et al. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol Med*. 2021;13(1):e13424. DOI:10.15252/emmm.202013424
45. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.06.15.20131607. DOI:10.1101/2020.06.15.20131607
46. Кручинина М.В., Громов А.А., Кручинина Э.В., Шишакина Ю.А. Изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с проявлениями метаболического синдрома, реконвалесцентов COVID-19, при воздействии цитиколина в эксперименте in vitro. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):767-74 [Kruchinina MV, Gromov AA, Kruchinina EV, Shishakina YuA. Changes in the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with manifestations of metabolic syndrome, COVID-19 convalescents, when exposed to citicoline in an in vitro experiment. *Consilium Medicum*. 2023;25(11):767-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.11.202528
47. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов – предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-51 [Putilina MV. A personalized selection of choline precursors in evidence-based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):144-51 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2020120061144
48. Hu S, Wang Y, Li H. The regulation effect of  $\alpha 7nAChRs$  and  $M1AChRs$  on inflammation and immunity in sepsis. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9059601. DOI:10.1155/2021/9059601
49. Sharma C, Donu D, Cen Y. Emerging role of nicotinamide riboside in health and diseases. *Nutrients*. 2022;14(19):3889. DOI:10.3390/nu14193889
50. Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;206(10):111-25 [Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10):111-25 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125
51. Raj V, Ojha S, Howarth FC, et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3261-73. DOI:10.26355/eurev\_201805\_15089
52. Ших Е.В., Петунина Н.А., Недосугова Л.В., и др. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2020;23(3):210-22 [Shikh EV, Petunina NA, Nedosugova LV, et al. Spontaneous and induced secretion of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(3):210-22 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12343
53. Theiss EL, Griesbich LV, Lauer AA, et al. Vitamin B<sub>3</sub> attenuates changes in phospholipid levels related to oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Cells*. 2022;11(16):2574. DOI:10.3390/cells11162574
54. Jeon YM, Kwon Y, Lee S, et al. Vitamin B<sub>3</sub> reduces TDP-43 toxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;11(1):82. DOI:10.3390/antiox11010082
55. Mastropasqua L, Agnifili L, Ferrante C, et al. Citicoline/coenzyme Q10/vitamin B<sub>3</sub> fixed combination exerts synergistic protective effects on neuronal cells exposed to oxidative stress. *Nutrients*. 2022;14(14):2963. DOI:10.3390/nu14142963

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 10.08.2024

Статья принята к печати /  
The article approved for publication:  
27.11.2024



OMNIDOCTOR.RU