

Постинфекционная астения у пациентов, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе

Зуева И. Б., Ким Ю. В., Суслова М. Ю.

ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (трекрезан) у пациентов с постинфекционной астенией, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 человек (n). Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (n=40, средний возраст — 52,14±6,23 лет) и контрольную (n=40, средний возраст — 51,62±6,17 лет). В основной группе пациенты получали оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан). Длительность терапии составила 8 дней. Пациенты контрольной группы препарат не получали.

Исходно и после проведения исследования в обеих группах проводилось тестирование с помощью шкалы астенического состояния (ШАС), определялся уровень тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), выполнялась балльная оценка субъективных характеристик сна.

Результаты. У 57 (71,25%) пациентов, включённых в исследование, отмечались проявления умеренной астении. В основной группе пациентов, на фоне терапии трекрезаном зарегистрирована отчётливая положительная динамика: уменьшение количества пациентов с выраженной астенией с 8 (20%) до 0 (0%), уменьшение пациентов с умеренной астенией с 28 (70%) до 0 (0%). В то время как в контрольной группе таких результатов не отмечалось: через 8 дней наблюдения у 2 (5%) пациентов из 40 оставались признаки выраженной астении, и у 16 (40%) из 40 больных — проявления умеренной астении.

Заключение. В результате проведённого исследования показано, что у пациентов, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе, преобладает умеренная астения. На фоне терапии трекрезаном отмечается значимое снижение проявлений астении, улучшение эмоционального фона и качества сна по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: COVID-19, постинфекционная астения, оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зуева Ирина Борисовна*, д-р мед. наук, зав. кафедрой внутренних болезней ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», руководитель центра «Профилактика и лечение когнитивных нарушений», главный врач FRESHCLINIC, Санкт-Петербург, Россия.

Ким Юлия Витальевна, лаборант, кафедры внутренних болезней ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия.

Суслова Марина Юрьевна, психолог, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.Ю. Постинфекционная астения у пациентов, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10(33.1): 18–20. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-24-30

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 08.02.2022

Принята: 28.02.2022

Post-viral asthenia in patients with COVID-19 who received outpatient care

Zuseva I. B., Kim Yu. V., Suslova M. Yu.

Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia

The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of oxoethyl ammonium methyl phenoxyacetate (Trekrezan) in patients with post-viral asthenia who received outpatient care.

Materials and methods. *The study included 80 patients (n) who were randomized into the main treatment group (n=40, mean age — 52,14±6,23 years) and control group (n=40, mean age — 51,62±6,17 years). In the treatment group patients were administered oxoethyl ammonium methyl phenoxyacetate (Trekrezan) for 8 days. Patients in the control group weren't treated with Trekrezan.*

At baseline and follow-up the patients were examined with asthenia scale, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and were asked to evaluate the quality of their sleep.

Results. *In 57 (71.25%) patients had moderate asthenia. In the treatment group, Trekrezan use was associated with positive effects: the number of patients with severe asthenia decreased from 8 (20%) to 0 (0%), the number of patients with moderate asthenia decreased from 28 (70%) to 0 (0%). In the control group 2 patients out of 40 (5%) still had severe asthenia and 16 (40%) had moderate asthenia.*

Conclusion. *According to the results of the study, most patients with COVID-19 who received outpatient care have moderate asthenia. Trekrezan use was associated with reduction of asthenia, improvement of mental health and sleep quality compared with control group.*

Keywords: *COVID-19, post-viral asthenia, oxoethyl ammonium methyl phenoxyacetate (Trekrezan).*

INFORMATION ABOUT AUTORS

Irina B. Zueva, M.D., Ph.D., Head of the Internal Medicine Department, Saint Petersburg Medico-Social Institute, FRESHCLINIC Chief Physician, St. Petersburg, Russia.

Yulia V. Kim, laboratory technician, Internal Medicine Department, Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia.

Marina Yu. Suslova, psychologist, Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia.

FOR CITATION

Zueva I. B., Kim Yu. V., Suslova M. Yu. Post-viral asthenia in patients with COVID-19 who received outpatient care. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022; 10(33.1): 24–30. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33.1-24-30

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ИМТ — индекс массы тела

ДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное «офисным» способом

САД — систолическое артериальное давление, измеренное «офисным» способом

СРБ — С-реактивный белок

ШАС — шкала астенического состояния

COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) — состояние, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, первоначально характеризовалось как заболевание, ограниченное по времени [1–3]. Считалось, что пациенты либо умерли от COVID-19, либо вернулись к своему обычному состоянию здоровья. Впоследствии поступили отдельные сообщения о том, что, хотя выздоровление от симптомов, обычно связанных с острой инфекцией (например, лихорадкой и ознобом), почти одинаковое, некоторые люди жалуются на постоянные симптомы (например, усталость и боль) спустя долгое время после периода острой инфекции SARS-CoV-2 [4–6]. Впервые пост-COVID-19 синдром был описан весной 2020 года, когда у пациентов, через несколько недель после перенесённой острой инфекции сохранялись различные симптомы [7, 8]. Ранние исследования были ограничены изучением популяций, у которых не у всех было подтверждено наличие SARS-CoV-2 [9].

У больных, перенесших COVID-19, может развиться постинфекционная астения [10]. Частота постинфекционной астении по литературным данным колеблется от 17,5% до значительно более высоких показателей (72%) у госпитализированных пациентов с COVID-19 [11–15].

Поскольку миллионы людей во всем мире продолжают заражаться SARS-CoV-2, последствия COVID-19 для общественного здравоохранения и необходимость выявления мер по его профилактике или лечению очевидны.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (трекрезана) у пациентов с постинфекционной астенией, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 человек (n). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; перенесённый в течение 1-го месяца COVID-19, не требовавший госпитализации в стационар. Критериями исключения из исследования стали: дыхательная и сердечная недостаточность, значимые сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, выраженные поведенческие и эмоциональные расстройства, употребление психоактивных веществ, антидепрессантов. Пациенты,

включённые в исследование были рандомизированы на две группы: основную (n=40, средний возраст — 52,14±6,23 лет) и контрольную (n=40, средний возраст — 51,62±6,17 лет). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения и тяжести проявлений COVID-19.

Пациенты основной группы получали оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан) по следующей схеме: в первый день (3 таблетки — 600 мг). В следующие 7 дней по 1 таблетке (200 мг/день). Длительность терапии составила 8 дней. Пациенты контрольной группы терапии оксиэтиламмонием метилфеноксиацетатом (трекрезаном) не получали.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование с определением антропометрических показателей.

При включении в исследование всем пациентам выполнялись: клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, глюкозы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка (СРБ), ферритина.

Исходно и после проведения исследования в основной и контрольной группах проводилось тестирование с помощью шкалы астенического состояния (ШАС). Данная шкала Малковой Л.Д. была адаптирована Чертовой Т.Г. на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника (MMPI—Minnesota Multiphasic Personality Inventory) [16]. Методика предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния.

Уровень тревоги и депрессии определялся с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Для этого применялась балльная оценка субъективных характеристик сна [17].

Результаты обследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых или зависимых выборок и дисперсионный анализ (ANOVA). Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты основной и контрольной группы достоверно не различались по полу, возрасту, уровню артериального давления. Из сопутствующих заболеваний частыми были артериальная гипертензия и ожирение. Также не было достоверных различий в обеих группах по уровню креатинина, СРБ, ферритина (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

Показатель	Основная группа, n=40	Контрольная группа, n=40
Возраст, лет	52,14±6,23 лет	51,62±6,17 лет
Пол, муж./жен., абс.(%)	18(45%)/ 22(55%)	19(47,5%)/ 21(52,5%)
ИМТ≥25 кг/м ² , абс(%)	24(60%)	20(50%)
Артериальная гипертензия, абс (%)	15(37,5%)	13(32,5%)
САД, мм. рт.ст.	130,17±9,86	131,42±9,93
ДАД, мм. рт.ст.	80,53±7,58	80,24±7,42
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,51±0,41	4,53±0,42
СРБ, мг/л	1,23±0,64	1,31±0,68
Креатинин, мкмоль/л	80,32±9,72	81,04±9,79
АЛТ, Ед/л	34±4,48	32±4,45
АСТ, Ед/л	29,12±3,83	28,74±3,78
Ферритин, нг/мл	96,71±10,14	97,42±10,26
Гемоглобин, г/л	130,29±8,74	134,13±8,95
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,90±1,47	7,25±1,51

Примечание.

* — p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

Чаще всего у пациентов отмечались такие симптомы как: усталость 72 (90%), плохой сон 60 (75%), раздражительность 45 (56,25%); почти у 1/3 пациентов — наличие тревоги и депрессии.

При проведении тестирования по ШАС в основной и контрольной группе пациентов, перенесших COVID-19, преобладали пациенты с умеренной астенией — 57 (71,25%) (табл. 2). У 15 (18,75%) пациентов, включённых в исследование, были проявления выраженной астении, а у 8 (10%) — лёгкой астении.

Таблица 2

Уровень астении у пациентов исходно и на фоне терапии

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=40)	
	Исходно абс./%	Через 8 дней абс./%	Исходно абс./%	Через 8 дней абс./%
Лёгкая	4 (10%)	8 (20%)	4 (10%)	14 (35%)
Умеренная	28 (70%)	0 (%)	29 (72,5%)	16 (40%)
Выраженная	8 (20%)	0 (%)	7 (17,5%)	2 (5%)
Нет астении	0 (0%)	32 (80%)	0 (%)	8 (20%)

В основной группе пациентов, на фоне терапии трекрезаном, отмечалась отчётливая положительная динамика: уменьшение количества больных с выраженной астенией с 8 (20%) до 0 (0%), уменьшение пациентов с умеренной астенией с 28 (70%) до 0 (0%). В то время как в контрольной группе таких результатов не было: через 8 дней наблюдения у 2 (5%) пациентов из 40 оставались признаки выраженной астении, а у 16 (40%) из 40 больных — проявления умеренной астении.

Через 8 дней после начала терапии трекрезаном в основной группе пациентов было зафиксировано уменьшение уровня тревоги (9,48±0,46 и 7,29±0,28 баллов, p<0,05; 9,42±0,43 и 8,91±0,36 баллов, соответственно, p>0,05), улучшение параметров сна (19,42±0,64 и 21,39±0,75 баллов p<0,05; 19,15±0,58 и 19,53±0,67 баллов, соответственно, p>0,05) по сравнению с контрольной группой.

Все пациенты закончили исследование. Препарат хорошо переносился. Побочных эффектов не было.

Обсуждение

Ряд долгосрочных эффектов после COVID-19 имеют значительные клинические последствия как в краткосрочной, так и среднесрочной перспективе наблюдения [18, 19]. В проведённых ранее исследованиях показано, что астения отмечается у 40% больных через 2 месяца, после перенесённого COVID-19 [20, 21].

В проведённом нами исследовании у пациентов, перенесших COVID-19, подавляющее большинство было с умеренной астенией (71,25%). У 15 (18,75%) больных были проявления выраженной астении. Таким образом, 90% пациентов имели значимые проявления постинфекционной астении. Надо отметить, что это не пациенты пожилого возраста, так как средний возраст выборки составил порядка 50 лет. Так же среди пациентов, включённых в исследование, не было тех, кто был бы госпитализирован в связи с тяжёлым течением COVID-19. Несмотря на это, доля пациентов с умеренной астенией была высока.

Существует множество механизмов, которые могут способствовать развитию пост-COVID-19 синдрома. В то время как инфекция SARS-CoV-2 определено инициирует развитие пост-COVID-19 синдрома, неясно, сохраняется ли вирусный антиген после острого периода в форме персистирующей репликации вируса или в виде неинфекционного генетического материала или белка в тканях

[22, 23]. Независимо от того, сохраняется ли вирус, несколько механизмов, которые активны на этапе восстановления, могут объяснить пост-COVID-19 синдром. Во-первых, системная иммунная активация с изменениями фенотипов В- и Т-клеток и повышением уровня цитокинов плазмы и маркеров воспаления [24–26]. Во-вторых, даже при отсутствии системного воспаления локальное воспаление тканей или продолжающаяся инфильтрация иммунных клеток в ткани могут привести к повреждению и ремоделированию тканей [27–29]. В-третьих, многочисленные исследования, включая исследования вскрытия, продемонстрировали эндотелиит и микрососудистый тромбоз при остром COVID-19, с внеклеточными ловушками нейтрофилов в качестве одного из способствующих механизмов [30–32]. В-четвертых, аутореактивный иммунитет может вносить значительный вклад, поскольку аутоантитела к иммуноглобулину G широко распространены при острой инфекции, в том числе при заболеваниях, связанных с клиническими проявлениями, подобными пост-COVID-19 синдрому [33–35].

Известно, что трекрезан является высокоэффективным фармакологическим препаратом с адаптогенным и иммуностимулирующим действием, которые были доказаны в многочисленных исследованиях. Препарат стимулирует клеточный иммунитет, пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов, активизирует гуморальный иммунитет [36, 37], а также стимулирует интерфероногенез и обладает противовоспалительным эффектом [38, 39].

При постинфекционной астении происходит нарушение использования энергоресурсов, развитие гипоксии, ацидоза, а вследствие этого дестаби-

лизации процесса образования и использования энергии на уровне клеток. Возникающий дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в митохондриях ведёт к образованию свободных радикалов, которые способствуют нарушению микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и ведут к прогрессированию апоптоза [40]. В ряде работ показано, что трекрезан способствует улучшению энергетического статуса организма за счет оптимизации процессов энергообразования и снижения энергозатрат, обладает антиастеническим действием [41, 42].

В проведённом нами исследовании получены данные о высокой эффективности и безопасности препарата у пациентов, перенесших COVID-19. У 80% пациентов основной группы отсутствовали проявления постинфекционной астении после проведённого курса терапии.

Трекрезан обладает адаптогенным действием [42]. По-видимому, именно с адаптогенным действием препарата связано улучшение эмоционального фона и качества сна у пациентов, включённых в исследование.

Заключение

В результате проведённого исследования показано, что у пациентов, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе, преобладает умеренная астения. На фоне терапии трекрезаном отмечается значимое снижение проявлений астении, улучшение эмоционального фона и качества сна по сравнению с контрольной группой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Литература

1. Guan W-J., Ni Z-Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–20.
2. Goyal P., Choi J. J., Pinheiro L. C., et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020; 382:2372–4.
3. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323:2052–9.
4. Harding L. «Weird as hell»: the Covid-19 patients who have symptoms for months. *Guardian.* 15 May 2020. Available at: <http://www.theguardian.com/world/2020/may/15/weird-hell-professor-advent-calendar-covid-19-symptoms-paul-garner>
5. Chuck E., Edwards E. Doctors couldn't help these COVID-19 patients with their endless symptoms. So they turned to one another. *NBC News.* 17 May 2020. Available at: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/doctors-couldn-t-help-these-covid-19-patients-their-endless-n1208116>.
6. Horowitz J. Surviving Covid-19 may not feel like recovery for some. *New York Times.* 10 May 2020. Available at: <https://www.>

- nytimes.com/2020/05/10/world/europe/coronavirus-italy-recovery.html.
7. Yong E. COVID-19 can last for several months. *The Atlantic*. 4 June 2020. Available at: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>
 8. Yong E. Long-haulers are redefining COVID-19. *The Atlantic*. 19 August 2020. Available at: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/08/long-haulers-covid-19-recognition-support-groups-symptoms/615382/>.
 9. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine* 2021; 38:101019.
 10. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37
 11. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 12. Simani L., Ramezani M., Darazam I.A., Sagharichi M., Aali-pour M.A., Ghorbani F., Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol*. 2021. Feb;27(1): 154–159. doi: 10.1007/s13365-021-00949-1. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528827; PMCID: PMC7852482.
 13. Carfi A., Bernabei R., Landi F., for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6): 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
 14. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J. M., et al. COVID-19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 S0163-4453(21)00009-8. doi:10.1016/j.jinf.2021.01.004
 15. Liang L., Yang B., Jiang N., et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med. Sci* 2020;35:e418. doi:10.3346/jkms.2020.35.e418
 16. Malkova L.D. Asthenic Condition Scale (SAS) [Scale Asthenic Conditions]. (electronic journal). Russian (Малькова Л.Д. Шкала астенического состояния (ШАС), электронный журнал). <http://psycabi.net/testy/129-test-dlya-diagnostiki-asteniishkala-astenicheskogosostoyaniyashas-l-d-malkovoj>
 17. Vane A.M. Sleep medicine. Selected lectures on neurology. M.: Eidos Media, 2006. P. 12–20. Russian (Вейн А.М. Медицина сна. Избранные лекции по неврологии. М.: Эйдос Медиа, 2006. С. 12–20).
 18. Greenhalgh T., Knight M., A'Court M., et al. Management of post acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026
 19. Covid-19-long-term-health-effects. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects> (Accessed June 24, 2021)
 20. Mahase E. Covid-19: What do we know about «long Covid»? *BMJ*. 2020; 370:m2815 doi:10.1136/bmj.m2815
 21. Xiao S., Luo D., Xiao Y. Survivors of COVID-19 are at high risk of posttraumatic stress disorder. *Glob Health Res Policy* 2020;5:29. <https://doi.org/10.1186/s41256-020-00155-2>
 22. Zheng S., Fan J., Yu F., et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
 23. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J. C. C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591:639–44.
 24. Lucas C., Wong P., Klein J. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020; 584:463–9.
 25. Laing A.G., Lorenc A., del Molino del Barrio I., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 26:1623–35.
 26. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Infect Dis*. 2021 Dec 1;224(11): 1839–1848.
 27. Giron L.B., Dweep H., Yin X., et al. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity. *bioRxiv* 2020.11.13.20231209 [Preprint]. 16 November 2020. Available at: [10.1101/2020.11.13.20231209](https://doi.org/10.1101/2020.11.13.20231209)
 28. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5:1265–73.
 29. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:2330–9.
 30. Zuo Y., Estes S. K., Ali R.A., et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020; 12:eabd3876.
 31. Gu S.X., Tyagi T., Jain K., et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev*. 2021; 18:194–209.
 32. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e575–82.

33. Chang S.E., Feng A., Meng W., et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021; 12:5417.
34. Zhou Y., Han T., Chen J., et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci* 2020; 13:1077–86.
35. Bhadelia N., Belkina A. C., Olson A., et al. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *bioRxiv* 2021.01.21.21249176 [Preprint]. 25 January 2021. Available at: 10.1101/2021.01.21.21249176
36. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Mokrenko E.V. Pharmacology of trekrezan, a new immune modulator and adaptogenic. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2014; 12 (2): 12–27. Russian (Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана — нового адаптулятора и адаптогена. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12(2): 12–27). doi: 10.17816/RCF12212–27
37. Metabolic activator Trekrezan: study of meteoadaptogenic and immunomodulatory properties. *Neurosciences.* 2006. 2, № 3(5): 43–48. Russian (Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Зарубина И.В. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеoadаптогенных и иммуномодулирующих свойств. Нейронауки. 2006. 2, № 3(5): 43–48).
38. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. Metabolic hypoxia correctors. Saint Petersburg, 2010. SPb: Informnavigator: 916 p. Russian (Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. СПб.: Информнавигатор, 2010. 916 с).
39. Zarubina I.V., Bolekhan A.V., Shabanov P.D. Comparative study of the energy-stabilizing and immunotropic properties of Trekrezan and Polyoxidon on a bronchopulmonary inflammation model in rats. *Experimental and clinical pharmacology.* 2006; 69 (5): 50–54. Russian (Зарубина И.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Сравнение энергостабилизирующих и иммунотропных свойств трекрезана и полиоксидония при бронхолегочном воспалении у крыс. Эксперим. и клин. фармакология. 2006; 69(5): 50–54). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2006-69-5-50-54>
40. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Molekuljarno-kletochnye mehanizmy citotoksicheskogo dejstvija gipoksii Nauchnoe obozrenie. *Medicinskie nauki.* 2017; 2:60–63. Russian (Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;2:60–63).
41. Zarubina I.V., Antonenkova E.V., Bolekhan A.V., Mokrenko E.V. Effect of immune modulators in different combinations on luceginine-dependent chemical luminescence in the blood alveolar and peritoneal macrophages. *Clin. Pharmacology and Med. Therapy Review.* 2014; 12 (1): 15–18. Russian (Зарубина И.В., Антоненкова Е.В., Болехан А.В., Мокренко Е.В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемилюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови. Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2014; 12(1): 15–18).
42. Kazimirovskaya V.B., D'yakov V.M., Voronkov M.G., Koval'chuk S.F. Trekrezan: Toxicology, Pharmacology, Results of Clinical Trials. Irkutsk, 1996. 224 p. Russian (Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. Иркутск, 1996. 224 с).