

Вплив плазмового гемостазу на внутрішньосерцеву гемодинаміку у разі хронічної ішемічної хвороби серця та COVID-19

В.З. Нетяженко^{1,3}, С.Є. Мостовий^{1,2}, М.М. Жайворонок^{1,4}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ;

²ДП «Медбуд», Київ;

³Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справам, Київ;

⁴Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, Київ; e-mail: semostowoy@ukr.net

При коронавірусній хворобі COVID-19 відмічається дисфункція плазмового гемостазу і стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, які підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень і серцево-судинних подій. Метою нашого дослідження було вивчення впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи плазмового гемостазу та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС). Проаналізовано лабораторно-інструментальні результати 386 пацієнтів, яких було поділено на 3 групи: 1-ша – ІХС без COVID-19 ($n = 79$); 2-га – ІХС у поєднанні з COVID-19 ($n = 127$); 3-тя – COVID-19 без ІХС ($n = 180$). До контрольної групи увійшли 37 умовно здорових волонтерів. Вивчали зміни плазмового гемостазу за допомогою автоматичного аналізатора коагуляції крові К 3002 OPTIC. Ехокардіографію виконували на апаратному ультразвуковому комплексі HDI 11XE і MyLabXE8 XP. У хворих на хронічну ІХС із супутнім COVID-19 спостерігався широкий спектр порушень функціонального стану плазмового гемостазу, зокрема підвищення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів, XII-а залежного фібринолізу, а також зниження вмісту протеїну С і антитромбіну III. У них на відміну від ізолюваного перебігу обох станів, були більш виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, ознаки ремоделювання лівого та правого шлуночків та підвищення систолічного тиску в легеневій артерії за результатами ехокардіографії. Також була більш виражена активація плазмового гемостазу порівняно з хворими лише на ізолюваний перебіг захворювання. COVID-19 сприяв погіршенню систолічної функції лівого шлуночка, його ремоделюванню при хронічній ІХС, що корелювало зі вмістом фібриногену, протеїну С і антитромбіну III. Підвищення систолічного тиску в легеневій артерії та дилатація правого шлуночка у пацієнтів з ІХС та COVID-19 можуть свідчити про розвиток легеневої гіпертензії та підвищений ризик правошлуночкової недостатності. Таким чином, пацієнти з хронічною ІХС та супутнім COVID-19 разом з дисфункцією системи плазмового гемостазу демонстрували ознаки порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки лівого шлуночка. Додаткове врахування характеристик плазмового гемостазу та внутрішньосерцевої гемодинаміки є доцільним у системі менеджменту таких пацієнтів.

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця; COVID-19; внутрішньосерцева гемодинаміка; систолічна функція лівого шлуночка; плазмовий гемостаз.

ВСТУП

Хоча пандемія COVID-19 офіційно завершилася, досі фіксується значна кількість тяжких випадків, які супроводжуються розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому,

утворенням мікротромбів у судинах легень, нирок, серця, а також тромбозами глибоких вен і тромбоемболією легеневої артерії. Зміни у системі плазмового гемостазу, що виникають при новій коронавірусній інфекції, отримали термін «коагулопатія, асоційована

з COVID-19» [1–5].

Патофізіологічні механізми, спричинені SARS-CoV-2, не до кінця вивчені. Цей новий β -коронавірус провокує розвиток тромботичних ускладнень, зокрема у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та супутніми патологіями. Вплив інфекції COVID-19 викликає суттєві зміни на молекулярному рівні, зокрема ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс у системах тромбоцитарного та плазматичного гемостазу, фібринолізу, антикоагулянтної активності й системи комплементу [5–7]. Механізми, що активуються як вірусними частинками, так і імунною відповіддю, включають NF- κ B/NLRP3 інфламасомний шлях, цитокіновий шторм, NETosis, вазоактивні пептиди, активацію системи комплементу. Зміни в коагуляційних медіаторах, таких як фактор VIII, фібрин, тканинний фактор, фактор Віллебранда, а також дисбаланс у тромбо- і тромболітичних факторах (tPA, PAI-1, фібриноген), сприяють гіперкоагуляції й гіпофібринолізу. Ці процеси, особливо в умовах хронічної ІХС, можуть значно посилюватися, викликаючи серйозні порушення гемостазу.

Перспективними напрямками терапії може бути застосування інгібіторів тромбіну, ключових цитокінів, фактора X, системи комплементу, NETosis, які спрямовані на регуляцію ендотеліальної активації. Це відкриває нові можливості для боротьби з гіперкоагуляцією при COVID-19 і ІХС [8].

Протромботичний стан, що включає зміни в системі гемостазу та функції ендотелію, сприяє прогресуванню атеросклерозу, розриву атеросклеротичних бляшок і, зрештою, розвитку інфаркту міокарда. COVID-19 підсилює активність протромботичних факторів, що може підвищувати серцево-судинний ризик навіть у осіб без супутніх патологій. У пацієнтів із хронічним коронарним синдромом він може провокувати вегетативну дисфункцію та зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозній

системі, які додатково порушують гемостаз [8, 9].

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями мають більшу схильність до ускладнень, пов'язаних із COVID-19, та вищий рівень летальності. Дослідження патофізіологічних механізмів внутрішньосерцевої гемодинаміки виявляють, що навіть за невеликих фізичних навантажень такі пацієнти можуть відчувати задишку або серцебиття протягом тривалого періоду після одужання (постковідний синдром). Показники ЕхоКГ та аналізи системи гемостазу часто виявляють небезпечні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та прогнозувати ризик серйозних подій, таких як інфаркт чи інсульт, спостерігаються зміни у функції лівого шлуночка. Однак питання про взаємозв'язок гемостазу і гемодинаміки залишається недостатньо вивченим.

Мета нашого дослідження — оцінити вплив COVID-19 на взаємозалежність показників системи плазматичного гемостазу та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із хронічною ІХС.

МЕТОДИКА

У проспективному дослідженні проаналізували клінічно-інструментальні дані 386 пацієнтів, вибірку яких було поділено на 3 групи. До 1-ї групи увійшли хворі з хронічною ІХС без COVID-19 ($n = 79$), віком 59,3 [44;87] років, чоловіків було 19 (59%), на цукровий діабет хворіло 18 (22%) осіб, перенесений інфаркт міокарда – 32 (40%), проведені стентування – 12 (15%) та аортокоронарне шунтування 8 – (10%), гіпертонічна хвороба відмічена у 79 (100%). До 2-ї групи увійшли хворі з хронічною ІХС у поєднанні з COVID-19 ($n = 127$), віком 62,2 [44, 87] років, жінок – 61 (48%), на цукровий діабет хворіло 28 (22%), перенесли інфаркт міокарда – 40 (32%), проведені стентування та аортокоронарне шунтування були у 27 (22%) осіб: з них 6

(5%) проведено аортокоронарне шунтування і 21 (16%) встановлено стенти. За даними комп'ютерної томографії ступінь ураження легень була до 50% – 44(35%), 50–75% – 76(60%), 75% і більше – 7(5%). До 3-ї групи ввійшли хворі на COVID-19 без ІХС (n = 180), віком 52,4 [19, 70] років, жінок – 85 (47%), чоловіків – 95 (63%), цукровий діабет 2-го типу виявлено у 7 (4%) осіб, ураження легень за комп'ютерною томографією: до 50% – у 100 (55%), 50–75% – 59(33%), 75% і більше – у 21(12%). До контрольної групи ввійшли 37 умовно здорових осіб віком 47,1 [24, 62] років, чоловіків було 26 (71%) жінок 11 (29%). Обстеження пацієнтів усіх груп при включенні до нинішнього дослідження передбачало визначення показників плазмового гемостазу, а також оцінку параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Дослідження схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Всі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні. Верифікацію COVID-19 здійснювали виявленням РНК SARS-CoV-2 у зразках з верхніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Наявність і ступінь тяжкості COVID-19-асоційованого ураження легень оцінювали за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії. Критерії включення: хронічна ІХС з раніше документованим інфарктом міокарда (перенесеним від 1 до 15 років тому), архівні дані про анатомічно значущі ураження вінцевих артерій за результатами коронароангіографії, зокрема з проведенням перкутанних коронарних втручань, а також у пацієнтів з позитивним стрес-ехокардіографічним тестом з добутаїном.

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда; окремі фонові порушення серцевого ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, часта передсердна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія градації 2 і вище за

класифікацією Lown – Wolf); анамнестичні дані про тяжкі та/або декомпенсовані коморбідні стани; злоякісні новоутворення; гострі кровотечі; стан після протезування клапанів серця; синдром обструктивного апное під час сну, вакцинавання від COVID-19, відсутність підписаної інформованої згоди.

Плазмовий гемостаз вивчали за допомогою автоматичного аналізатора коагуляції крові K 3002 OPTIC («KSELMED», Польща). У обстежуваних здійснювали забір 9 мл венозної крові в пробірку із 3,8%-м розчином цитрату натрію відповідно до загальноприйнятої методики. Дослідження проводили у бідній на тромбоцити плазмі крові. Для отримання безтромбоцитної плазми кров центрифугували при швидкості 3000 об/хв протягом 20 хв [11, 12]. Оцінювали такі показники: тромбіновий час – показник трансформації фібриногену у фібрин, активований частковий тромбопластиновий час є показником ефективності так званого внутрішнього шляху активації системи згортання крові через оцінку активності XII, XI, IX та VIII плазмових факторів згортання, протромбіновий час – це час формування тромбінового згустка після додавання тромбопластинкальцієвої суміші, дослідження зовнішнього каскаду згортання плазми, міжнародне нормалізоване відношення – стандарт визначення протромбінового індексу, вміст фібриногену, XII-а-залежний фібриноліз (Хагеман-залежний фібриноліз, вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів, які дають змогу визначити кількість елементів тромбів, що містяться в плазмі крові і з'являються в ній у разі виникнення тромбозів, вміст протеїну С – фактор антикоагулянтної (протизгортальної) системи крові, вміст антитромбіну III – білкова частинка, яка регулює процеси згортання крові: інактивує речовини, що відповідають за утворення тромбів у крові.

Ехокардіографію виконували на апаратному комплексі HDI 11XE («Philips», США), а також на MyLabXE8 XP («ESAOTE»,

Корея). Визначали показники: передньо-задній розмір лівого передсердя; відношення передньо-заднього розміру лівого передсердя до діаметра кореня аорти; товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу; товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу; маса міокарда лівого шлуночка, індексована за площею поверхні тіла; кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; фракція викиду лівого шлуночка (за методом Simpson); відношення ранньої і пізньої (передсердної) діастолічної швидкості трансмітрального потоку; час ізоволемічної релаксації лівого шлуночка; час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка; передньо-задній розмір правого шлуночка у базальному відділі; товщина стінки правого шлуночка; систолічний тиск у легеневій артерії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica v. 14.0.0.1 (TIBCO Software Inc., США). Для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка. При негаусівському розподілі показники було представлено у вигляді медіани (Me), верхнього та нижнього квантилів. У разі нормального розподілу показники було представлено у вигляді середнього значення і стандартного відхилення ($M \pm SD$). Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок здійснювали за допомогою критерію Вілкоксона. Кореляційний аналіз між показниками плазмового гемостазу і ехокардіографії проводили за допомогою визначення коефіцієнту Спірмена. Відмінності вважали значущими при значеннях $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно з результатами ехокардіографії (табл. 1) порівняно з контрольними особами, включені нами пацієнти, в цілому, демонстрували ознаки ремоделювання лівих відділів серця, правого шлуночка, гірший

стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, а також вищі значення систолічного тиску у легеневій артерії. Проте фракція викиду лівого шлуночка у середньому була збереженою серед осіб з ізольованим COVID-19. Результати ехокардіографії у пацієнтів з ІХС (групи 1 і 2) навпаки свідчили про більш виражену дилатацію та глибші порушення систолічної функції лівого шлуночка на відміну від контролю та осіб 3-ї групи. Водночас дилатація лівого шлуночка, притаманна пацієнтам з поєднаним перебігом ІХС та COVID-19 (2-га група), переважала у осіб без коронавірусної хвороби (1-ша група). Порушення структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з поєднанням ІХС та COVID-19, порівняно з ізольованим перебігом обох цих станів, окрім більш вираженої дилатації та дещо гіршої систолічної функції лівого шлуночка, характеризувалися також і найбільшою дилатацією правого шлуночка, яка поєднувалась з виразнішими підвищенням систолічного тиску у легеневій артерії (див. табл. 1).

Тромбіновий час був зниженим у всіх хворих, особливо в 1-й групі. Слід відмітити збільшення в усіх групах (найбільше в 2-й) протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, вмісту фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів. Хагеманзалежний фібриноліз також найдовшим був у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Вміст антитромбіну III знижувався в усіх групах і найменшим виявився в 2-й групі. Вміст протеїну С знижувався тільки в пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19, в 1-й і 3-й групах його значення не відрізнялися від контролю.

Серед хворих на хронічну ІХС без COVID-19 відмічено незначний зворотний кореляційний зв'язок показників XII-а-залежного фібринолізу і фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,34$; $P < 0,01$). Прямий незначний зв'язок був між протромбіновим часом і розміром лівого передсердя ($r = 0,25$; $P < 0,05$). Незначний зворотний зв'язок

спостерігався між відношенням ранньої і пізньої (передсердної) діастолічної швидкості трансмітрального потоку і активованим частковим тромбопластиновим часом ($r = -0,28$; $P < 0,01$), між вмістом протеїну С та фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,25$; $P < 0,05$). а також між розчинним фібрин-мономерним комплексом і часом

уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = -0,24$; $P < 0,05$).

У групі пацієнтів з хронічною ІХС у поєднанні з COVID-19 виявлено незначний зворотний кореляційний зв'язок між міжнародним нормалізаційним співвідношенням і систолічним тиском у легеневій артерії ($r = -0,22$; $P < 0,01$), а прямий – між

Таблиця 1. Структурно-функціональний стан міокарда за даними ехокардіографії серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і COVID-19 (М $\pm$ SD)

Показники	Контроль (n = 37)	Ішемічна хвороба серця (1-ша група; n = 79)	Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група; n = 127)	COVID-19 (3-тя група; n = 180)
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,61 $\pm$ 0,25	4,40 $\pm$ 0,29*	4,43 $\pm$ 0,31* P ₂₋₃ <0,01	3,81 $\pm$ 0,31 P ₁₋₃ <0,01
Співвідношення розміру лівого передсердя до діаметра кореня аорти, ум.од.	1,08 $\pm$ 0,10	1,29 $\pm$ 0,13* P ₁₋₂ <0,01	1,20 $\pm$ 0,13* 1,07 $\pm$ 0,10*	1,13 $\pm$ 0,12* P ₁₋₃ <0,01
Товщина міжпередсердної перетинки (діастола), см	0,87 $\pm$ 0,08	1,02 $\pm$ 0,09*	P ₂₋₃ <0,05	0,95 $\pm$ 0,08*
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (діастола), см	0,89 $\pm$ 0,06	1,02 $\pm$ 0,08*	1,05 $\pm$ 0,09* P ₂₋₃ <0,05	0,95 $\pm$ 0,08*
Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ²	84 $\pm$ 11	132 $\pm$ 17*	138 $\pm$ 23* P ₂₋₃ <0,01	98 $\pm$ 17 P ₁₋₃ <0,01
Кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	122 $\pm$ 12	182 $\pm$ 25*	185 $\pm$ 28* P ₂₋₃ <0,01	139 $\pm$ 19 P ₁₋₃ <0,01
Фракція викиду лівого шлуночка, %	68,9 $\pm$ 3,7	49,2 $\pm$ 4,2*	48,6 $\pm$ 6,1* P ₂₋₃ <0,01	58,3 $\pm$ 5,2* P ₁₋₃ <0,01
Відношення ранньої і пізньої (передсердної) діастолічної швидкості трансмітрального потоку, ум.од.	1,35 $\pm$ 0,23	0,89 $\pm$ 0,23*	0,91 $\pm$ 0,24*	1,08 $\pm$ 0,22
Час ізоволемічної релаксації лівого шлуночка, мс	82 $\pm$ 6	94 $\pm$ 8*	92 $\pm$ 8* P ₁₋₃ <0,01	85 $\pm$ 9
Час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка, мс	179 $\pm$ 14	204 $\pm$ 16* 2,96 $\pm$ 0,24*	203 $\pm$ 16* P ₂₋₃ <0,01	189 $\pm$ 19
Базальний розмір правого шлуночка, см	2,44 $\pm$ 0,34	P ₁₋₂ <0,01 0,39 $\pm$ 0,08	3,25 $\pm$ 0,34*	3,13 $\pm$ 0,28*
Товщина стінки правого шлуночка, см	0,33 $\pm$ 0,06	P ₁₋₂ <0,01 29,5 $\pm$ 6,5*	0,51 $\pm$ 0,07*	0,47 $\pm$ 0,07
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	24,2 $\pm$ 2,9	P ₁₋₂ <0,01	35,4 $\pm$ 4,7*	34,1 $\pm$ 4,1* P ₁₋₃ <0,01

Примітки: тут і в табл. 2 P₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 2; P₁₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 3; P₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 2 і 3; *P < 0,05 порівняно з контролем.

фракцією викиду лівого шлуночка ($r = 0,24$; $P < 0,01$). Вміст протеїну С мав незначний прямий зв'язок з індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,22$; $P < 0,01$) та між відношенням ранньої і пізньої (передсердної) діастолічної швидкості трансмітрального потоку ($r = 0,28$; $P < 0,01$), але зворотний з часом уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = -0,30$; $P < 0,001$), а також негативний зв'язок з часом ізоволемічної релаксації лівого шлуночка ($r = -0,30$; $P < 0,001$). Вміст антитромбіну III мав незначний прямий кореляційний зв'язок з індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,22$; $P < 0,01$), відношенням ранньої і пізньої (передсердної) діастолічної швидкості трансмітрального потоку ($r = 0,22$; $P < 0,01$), а також незначний зворотний зв'язок з фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,22$; $P < 0,01$), з часом уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = -0,23$; $P < 0,01$). Активований частковий тромбопластиновий час мав нез-

начний зворотний зв'язок з кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночка ($r = -0,25$; $P < 0,01$). Прямий зв'язок відмічено між протромбіновим часом та часом ізоволемічної релаксації лівого шлуночка ($r = 0,21$; $P < 0,05$), між вмістом фібриногену та часом ізоволемічної релаксації лівого шлуночка ($r = 0,21$; $P < 0,01$), а також між фракцією викиду лівого шлуночка ($r = 0,28$; $P < 0,01$).

Серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 (без ознак ІХС), відмічено зворотний зв'язок між вмістом антитромбіну III і товщиною міжшлуночкової перетинки ($r = -0,25$; $P < 0,001$), товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($r = -0,23$; $P < 0,01$), товщиною стінки правого шлуночка ($r = -0,26$; $P < 0,001$). Зворотний зв'язок відмічено між вмістом протеїну С та систолічним тиском у легеневій артерії ($r = -0,24$; $P < 0,001$). Незначний прямий зв'язок виявлено між між XII-а залежним фібринолізом і систолічним тиском у легеневій артерії ($r = 0,30$; $P < 0,001$).

Таблиця 2. Показники функціонального стану плазмового гемостазу за даними лазерної агрегатометрії пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і COVID-19 (Ме, верхній та нижній квартиль)

Показники	Контроль (n = 37)	Ішемічна хвороба серця (1-ша група; n = 79)	Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група; n = 127)	COVID-19 (3-тя група; n = 180)
Тромбіновий час,с	15 [9; 21]	11 [8;15]*	12 [8; 21]*	14 [10; 31] $P_{1-3} < 0,01$
Протромбіновий час,с	11 [9;18]	14 [10; 18]*	15 [11; 22]*	13 [10;25]*
Активований частковий тромбопластиновий час, с	30 [24; 38]	30 [19; 40]	38 [25; 56]*	37 [13; 100]*
Міжнародне нормалізаційне співвідношення, ум.од.	1,1 [0,79; 1,90]	1,23[0,89; 1,90]	1,19 [0,85; 2,1]	1,10 [0,85; 2,30]
Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/мл	3,7 [2,8; 5,8]	11,0 [3,96; 13,6]* $P_{1-2} < 0,01$	14,2 [5,0; 37,0]*	10,5 [3,0; 31,0]*
XII-а-залежний фібриноліз, хв	10 [7; 21]	30 [21; 45]* $P_{1-2} < 0,01$	39 [18; 56]*	34 [7; 47]*
Фібриноген, г/л	3,2 [2,4; 4,2]	3,7[2,9; 5,0]	5,0 [2,7; 8,0]	4,8 [1,9; 7,3]*
Протеїн С%,	1,0 [0,8; 1,2]	0,99[0,70; 2,05] $P_{1-2} < 0,05$	0,8[0,50; 1,50] $P_{3-2} < 0,01$	0,96 [0,54; 3,1]
Антитромбін III, %	92 [78; 120]	80 [67; 95]*	67 [50; 150]* $P_{3-2} < 0,01$	90 [51; 110]

У контрольній групі спостерігався незначний зворотний зв'язок між вмістом антитромбіну III і кінцеводіастолічним діаметром лівого шлуночка ($r = -0,36$; $P < 0,05$), а також часом ізоволемічної його релаксації ($r = -0,34$; $P < 0,05$) і прямий з фракцією викиду лівого шлуночка ($r = 0,35$; $P < 0,05$). Помірний зворотний зв'язок був між вмістом розчинного фібрин-мономерного комплексу і товщиною міжпередсердної перетинки ($r = -0,40$; $P < 0,05$), а також індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = -0,54$; $P < 0,001$). Прямий кореляційний зв'язок отримано між відношенням ранньої і пізньої діастолічної швидкості трансмітрального потоку ($r = 0,34$; $P < 0,05$) та XII-а-залежним фібринолізмом. Зворотний зв'язок відмічено між співвідношенням розміру лівого передсердя і діаметром аорти та протромбіновим часом ($r = -0,33$; $P < 0,05$). Активованний частковий тромбoplastиновий час мав прямі зв'язки з товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($r = 0,46$; $P < 0,01$), з часом уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = 0,36$; $P < 0,05$), з систолічним тиском у легеневій артерії ($r = 0,45$; $P < 0,01$), товщиною стінки правого шлуночка ($r = 0,41$; $P < 0,01$) і розміром базального його відділу ($r = 0,44$; $P < 0,05$).

Незважаючи на відомий негативний вплив COVID-19 у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [13–15], нині є нагальна потреба у доповненні уявлень про патофізіологію ураження плазмового гемостазу при інфікуванні SARS-CoV-2, зокрема вивченням змін та взаємозв'язків структурно-функціонального стану активності системи гемостазу та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з супутньою ІХС.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження підтверджують істотний вплив COVID-19 на систему плазмового гемостазу та гемодинаміку у

хворих на ІХС. У них спостерігаються більш виражені зміни в коагуляційних показниках та внутрішньосерцевої гемодинаміки, ніж у тих, хто страждає лише на ІХС або ізольований COVID-19. Слід виділити значне зниження тромбінового часу у хворих дослідних груп, що може свідчити про підвищений ризик утворення тромбів. Це явище особливо помітне при хронічній ІХС, що узгоджується з даними інших досліджень, які вказують на те, що хронічні порушення ендотеліальної функції у хворих на ІХС є додатковим фактором ризику тромбоутворення [14–16]. Активація плазмового гемостазу у пацієнтів з COVID-19 підтверджується підвищеними концентраціями фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів, що корелює з тяжкістю ураження легень за результатами комп'ютерної томографії. Гіперкоагуляційний стан на тлі COVID-19 можна пояснити системним запаленням, цитокиновим штормом та прямою активацією коагуляційного каскаду вірусною інфекцією [13].

Що стосується гемодинаміки серця, результати ехокардіографії показали, що пацієнти з ІХС і супутнім COVID-19 мали більше зниження фракції викиду лівого шлуночка, а також більше значення кінцеводіастолічного об'єму та індексу маси міокарда лівого шлуночка, товщини стінки та діаметра правого шлуночка й більше значення систолічного тиску в легеневій артерії порівняно з пацієнтами, які страждали лише на COVID-19 або ІХС. Це може бути пов'язано з комплексним впливом запального процесу, гіперкоагуляції та ендотеліальної дисфункції, характерних для COVID-19.

Крім того, одним із ключових спостережень є значна дилатація правого шлуночка у пацієнтів з ІХС і COVID-19, що супроводжувалася підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії. Це може свідчити про можливий розвиток легеневої гіпертензії через тромбоз дрібних судин легень або запалення легеневої судинної мережі.

Кореляційний аналіз між показниками

плазмового гемостазу та ехокардіографічними параметрами виявив значні асоціації між підвищеним вмістом фібриногену, розчинними фібриноген-мономерними комплексами та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Це підтверджує концепцію про те, що гіперкоагуляційний стан безпосередньо впливає на систолічну функцію серця, погіршуючи її в умовах хронічної ішемії та запалення.

Також у пацієнтів з ІХС і COVID-19 частіше порушувався ритм серця, що може бути наслідком запального процесу та підвищеної коагуляційної активності. Відомо, що COVID-19 може викликати міокардіоподібні зміни, які разом із гіперкоагуляцією підвищують ризик аритмій і раптової серцевої смерті.

Отже, результати нашого дослідження підкреслюють важливість ретельного моніторингу показників плазмового гемостазу та гемодинаміки серця у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19. З огляду на отримані результати, перспективним напрямком подальших досліджень є оцінка ефективності антитромботичної терапії та профілактики антикоагулянтами для цієї категорії пацієнтів.

При ІХС підвищений вміст фібриногену може свідчити про застійні явища, пов'язані з серцевою недостатністю, запалення та тромбоемболії (провідні патофізіологічні прояви атеросклерозу), що як само впливатиме на функцію серця. Це може проявлятися у зміні геометрії серця, зниженні його скоротливості та інших показниках (діастолічна дисфункція) [14].

При COVID-19 також спостерігалися підвищені концентрації фібриногену, що пов'язано з системним запаленням (ендотеліїтом) і тромбоемболією. Це може призводити до як зменшення фракції викиду, дилатації шлуночків, легеневої гіпертензії, перикардіального випоту [15, 16].

Тромбіновий час є показником коагуляційного статусу. При ІХС його зменшення може призводити до утворення численних тромбів

і погіршення коронарного кровообігу. Це відображається на ЕхоКГ у вигляді зниження фракції викиду, порушення рухливості стінок лівого шлуночка (регіональна гіпокінезія), ознак діастолічної дисфункції [17].

COVID-19 супроводжується станом, що часто включає зниження тромбінового часу через активацію тромбоутворення. Високий вміст тромбіну та знижений тромбіновий час можуть бути пов'язані з ураженням міокарда і проявлятися на ЕхоКГ у вигляді зниження фракції викиду лівого шлуночка, дилатації шлуночків, порушень діастолічної функції, появи ознак легеневої гіпертензії [18]. Зміни тромбінового часу відображають системні зміни коагуляційного стану, які можуть бути маркером тяжкості ішемії або запалення [18, 19].

Подовження протромбінового часу у пацієнтів із COVID-19 вказує на ураження печінки або дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром). Зміни протромбінового часу корелюють із ризиком тромбоемболії, запалення і серцевих ускладнень, що відображаються на ЕхоКГ, у вигляді зниження фракції викиду лівого шлуночка, дилатації шлуночків, підвищення тиску в легеневій артерії (ознаки легеневої гіпертензії), перикардіальний випіт [18, 20].

Протромбіновий час відображає ступінь активації або виснаження коагуляційного каскаду і може безпосередньо впливати на коронарний кровотік і функцію серця. При ІХС і при COVID-19 системне запалення сприяє коагуляційним порушенням і негативно впливає на функцію міокарда. Печінкові порушення можуть змінювати вміст факторів згортання, впливаючи на протромбіновий час.

Нині достатньо даних, які б підтверджували прямий зв'язок між активованим частковим тромбопластиновим часом та показниками ехокардіографії у хворих на ІХС з COVID-19, але існує його зв'язок з розвитком міокардиту при COVID-19. Активований частковий тромбопластиновий час, що відображає внутрішній шлях коагуляції крові

і зазвичай використовується для оцінки ризику кровотеч або тромбоутворення [21]. У пацієнтів з COVID-19 часто порушується коагуляція, підвищується вміст D-димеру та фібриногену, що свідчить про гіперкоагуляційний стан. Однак ці зміни не завжди супроводжуються значним подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу [21]. Прямих доказів зв'язку між ними та показниками ехокардіографії у хворих на ІХС та COVID-19 немає. В нашій роботі виявлено зворотний зв'язок активованого часткового тромбoplastинового часу з кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночка [22]. Нині немає достатньо даних, які б підтверджували прямий зв'язок між вмістом антитромбіну III та показниками ехокардіографії у пацієнтів з ІХС або COVID-19. Однак відомо, що зниження вмісту антитромбіну III може призводити до підвищеного ризику тромбоутворення при COVID-19 [21]. Зокрема, спостерігався його дефіцит, який асоціювався з підвищеною смертністю [23]. Хоча вміст антитромбіну III може впливати на загальний гемостаз та ризик тромбоутворення, його безпосередня дія на показники ехокардіографії у пацієнтів з ІХС або COVID-19 до кінця невідома [23].

Знижений вміст протеїну С може сприяти гіперкоагуляційному стану, що підвищує ризик тромбоутворення в коронарних артеріях, посилюючи ішемію міокарда. Це викликає регіональні зміни скоротливості стінок лівого шлуночка, зниження фракції викиду; порушення діастолічної функції [24].

У пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається зниження вмісту протеїну С, що пов'язано із системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією і гіперкоагуляційним станом. Це може спричиняти зниження систолічної функції через міокардит або ішемію, а також викликати дилатацію правого шлуночка через підвищений тиск у легеневій артерії, перикардальний випіт [18, 25]. Зниження вмісту протеїну С підвищує ризик тромбоутворення, що погіршує кровопос-

тачання міокарда та викликає ішемічні зміни, які фіксуються на ЕхоКГ [18]. Системне запалення, характерне для COVID-19 і важкої ІХС, знижує цей показник, сприяючи гіперкоагуляції і пошкодженню судин. Ураження правого шлуночка при COVID-19 через мікротромбоз легеневих судин також може бути пов'язане з низьким вмістом протеїну С [24–26]. Хоча за нашими результатами вміст протеїну С мав прямий зв'язок з індексом маси міокарда лівого шлуночка та відношенням ранньої і пізньої діастолічної швидкості трансмітрального потоку. У пацієнтів із ІХС часто спостерігається дисбаланс між згортанням крові та фібринолізом. Недостатня активація XII-а-залежного фібринолізу може сприяти стабілізації тромбу в коронарних артеріях, що посилює ішемію міокарда і спричиняє порушення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка [25, 26].

У пацієнтів із COVID-19 часто порушується фібриноліз, включаючи знижену активацію XII-а-фактора. Це сприяє мікротромбозам і порушує внутрішньосерцеву гемодинаміку, викликаючи зниження фракції викиду через запалення або ішемію; дилатацію правого шлуночка внаслідок підвищеного тиску в легеневій артерії [27, 28].

При ІХС та COVID-19 порушення XII-а-залежного фібринолізу збільшує ризик тромбозів, які погіршують коронарний кровотік і впливають на систолічну та діастолічну функції лівого шлуночка [27]. Запалення при COVID-19 у поєднанні з ІХС знижує активність фібринолізу через порушення балансу між про- та антикоагуляційними факторами.

При COVID-19 зміна фібринолізу може спричинити тромбоемболію легеневих судин, підвищуючи тиск у легеневій артерії і перевантажуючи правий шлуночок [18]. Ехокардіографія слугує інструментом для оцінки функціонального стану серця, що може мати зв'язок з коагуляційними порушеннями в системі плазмового гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігається більш виражена активація плазматичного гемостазу.

2. COVID-19 сприяє погіршенню систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ІХС, що корелює з вмістом фібриногену, протеїну С та антитромбіну III.

3. Істотне підвищення систолічного тиску в легеневій артерії та дилатація правого шлуночка у пацієнтів з ІХС та COVID-19 можуть свідчити про розвиток легеневої гіпертензії та підвищений ризик правошлуночкової недостатності.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.Z. Netiazhenko^{1,3}, S.E. Mostovyi^{1,2},
M.M. Zhaivoronok^{2,4}.

INFLUENCE OF PLASMA HEMOSTASIS ON INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE AND COVID-19

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²SE "Medbud", Kyiv;

³State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department;

⁴P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine;
e-mail: semostowoy@ukr.net

In COVID-19 coronavirus disease, plasma hemostasis dysfunction and intracardiac hemodynamics (ICH) are observed, which increase the risk of thromboembolic complications and cardiovascular events. The aim of our study was to investigate the impact of COVID-19 on the interdependence of changes in the plasma hemostasis system and intracardiac hemodynamics in patients with chronic coronary artery disease (CHD). We analyzed the laboratory and instrumental results of 386 patients who were divided into 3 groups: Group 1 - CHD without COVID-19 (n = 79); Group 2 - CHD in combination with COVID-19 (n = 127); Group 3 - COVID-19 without CHD (n = 180). The control group included 37 conditionally healthy volunteers. Changes in plasma hemostasis were studied using an automatic blood

coagulation analyzer K 3002 OPTIS (KSELMED), Poland. Echocardiography was performed on the HDI 11XE and MyLabXE8 XP. In patients with chronic coronary artery disease with concomitant COVID-19, a wide range of plasma hemostatic disorders were observed, including increased levels of soluble fibrin monomer complexes, XII-a (Hageman) dependent fibrinolysis, and decreased levels of protein C and antithrombin III. The profile of CHD in combination with COVID-19, in contrast to the "isolated" passing of both conditions, was characterized by a more pronounced disturbance of intracardiac hemodynamics. Patients with chronic coronary artery disease, in particular in combination with COVID-19, showed signs of left and right ventricular remodeling and increased systolic pressure in the pulmonary artery according to echocardiography. Patients with chronic coronary artery disease who have had COVID-19 have a more pronounced activation of plasma hemostasis compared to patients with coronary artery disease alone or COVID-19. COVID-19 contributes to the deterioration of left ventricular systolic function and left ventricular remodeling in patients with chronic CHD, which correlates with fibrinogen and protein C and antithrombin III levels. Increased systolic pressure in the pulmonary artery and right ventricular dilatation in patients with CHD and COVID-19 may indicate the development of pulmonary hypertension and an increased risk of right ventricular failure. Thus, patients with chronic CHD and concomitant COVID-19 along with dysfunction of the plasma hemostasis system showed signs of intracardiac hemodynamics of the left ventricle. Additional consideration of the characteristics of plasma hemostasis and intracardiac hemodynamics is advisable in managing such patients.

Key words: chronic coronary heart disease; COVID-19; intracardiac hemodynamics; left ventricular systolic function, plasma hemostasis.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8): 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med. 2020; 383(2): 120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21.
3. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2017; 2017 Aug 10;377(6):562-72. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8): 100618. PMID: 32439197 doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
5. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemostas. 2020; 120(12): 1642-53. doi: 10.1055/s-0040-1718532
6. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T. Coagu-

- lopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: A microvascular focus. *Thromb Haemostas.* 2020; 120(12): 1668-79. doi: 10.1055/s-0040-1715841
7. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agent.* 2020;34(2):327-31. doi: 10.23812/CONTI-E.
 8. Sayyadi M, Hassani S, Shams M, Dorgalaleh A. Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement. *Ann Hematol.* 2023 102:1307-22. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05234-1>
 9. Anna Kalinskaya, et al. Targeted blood plasma proteomics and hemostasis assessment of post COVID-19 patients with acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci.* 2023, 24, 6523. <https://doi.org/10.3390/ijms24076523>
 10. Shari R Waldstein, Willem J Kop, Edward C Suarez, William R Lovallo, Leslie I Katzel. *Handbook of cardiovascular behavioral medicine.* New York: Springer; 2021. Chapter 2. Section II: Hemostasis and Endothelial Function. p. 861-90. doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6
 11. Zolotukhina Y.O. Fibrinolytic activity of blood in patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Ukr Med J.* 2018;6(128):1-3. DOI 10.32471/umj.1680-3051.128.134557 [Ukrainian].
 12. Krasnova AA, Ignatko YA, Derbak MA, Rishko OA. Features of the course of chronic coronary heart disease in the context of the COVID-19 pandemic (literature review). *Probl Clin Pediatr.* 2022;4 (58):.6-11. DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.6-11. [Ukrainian].
 13. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. (2020) Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 18(9): 2103-2109. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2103-9. doi: 10.1111/jth.14975
 14. Lip GYH, Blann AD, et al. Fibrinogen and fibrin D-dimer in cardiovascular disease: Determinants and implications. *J Am College Cardiol.* 1998; 31(7): 1427-34. DOI:10.1016/S0735-1097(98)00128-8.
 15. Libby P, Lüscher T. «COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020; 41(32): 3038-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa623.
 16. Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-7. DOI:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 17. Vilahur G, Fuster V, Ibanez B. Pathogenesis of coronary thrombosis and myocardial infarction. In: Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld JS, Poppas A, editors. *Fuster and Hurst's The Heart.* McGraw-Hill Education; 2022.
 18. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-40. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
 19. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-7. doi:10.1007/s15010-020-01424-5.
 20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768.
 21. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47. doi:10.1002/ajh.25829
 22. Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenski M, et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19, JACC: Cardiovascul Imag. 2022;15(4): 685-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.021>
 23. Hudák A, Pusztai D, Letoha A, Letoha T. Mutual inhibition of antithrombin III and SARS-CoV-2 cellular attachment to syndecans: Implications for COVID-19 treatment and vaccination. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14):7534. <https://doi.org/10.3390/ijms25147534>
 24. Griffin JH, Lyden P. COVID-19 hypothesis: Activated protein C for therapy of virus-induced pathologic thromboinflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):506-9. doi:10.1002/rth2.12362
 25. Hvas CL, Larsen JB. The fibrinolytic system and its measurement: history, current uses and future directions for diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18):14179. <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
 26. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504-14. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x
 27. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, et al. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5168. doi:10.3390/ijms21145168.

*Матеріал надійшов
до редакції 09.11.2024*