

## PREDICTORS OF HEART FAILURE PROGRESSION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN COMBINATION WITH COVID-19

V.Z. Netiazhenko<sup>1,3</sup>, S.Ye. Mostovyi<sup>1,2</sup>, V.G. Guryanov<sup>1</sup>, M.M. Zhayvoronok<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University. Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Medical center "Medbud". Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Scientific Institution "Center for Innovative Technologies in Healthcare"  
State Administration of Affairs". Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Shupyk National University of Health, Kyiv, Ukraine

**Purpose:** To investigate the relationship of cerebral hemodynamics and microcirculation parameters with the progression of heart failure in patients with coronary artery disease and COVID-19.

**Methods:** From January 2020 to December 2022, a study was conducted involving 79 patients with coronary heart disease (CHD) without signs of COVID-19, as well as 127 patients with chronic CHD in combination with COVID-19 and 180 patients with COVID-19 without CHD. The study was conducted at the clinical sites of the Bogomolets National Medical University, in particular, at the 18th Clinical Hospital of Kyiv and the Medbud Medical Center. The following were performed: embolodetection with determination of the number of microembolic signals (MES), ultrasound examination of the vessels of the head and neck: intima-media complex (IMC), peak systolic velocity in the right and left middle cerebral artery (MCA), posterior cerebral arteries (PCA), basilar artery (BA), D-dimer, ferritin, according to laser Doppler flowmetry: type of microcirculation TMC, amplitude of endothelial fluxmotion (AEF), amplitude of respiratory fluxmotion (ADF), according to digital capillaroscopy: length of the arterial part of the capillary (LA), venous part (LV), blood flow velocity in the arterial part of the capillary (VA), size of the transition zone (TZ), according to angioresistometry the number of petechiae after the test (ARM1), as well as after 5 min. (ARM2).

**Results.** Patients with CAD with concomitant COVID-19 have the greatest decrease in cerebral blood flow, a marked deterioration in microcirculation, and higher values of ferritin and D-dimer. In a univariate logistic regression model, a weak association of the risk of deterioration in left ventricular ejection fraction with Covid-19, MES, CIM, MCAr, MCAI, PCAr, PCAI, BA, PZ, D-dimer, ferritin, TMC, ARM1, ARM2, AEF, ARF, LA, LV, and VA was found. The multivariate model revealed an increase in the risk of heart failure progression in patients with CAD in combination with COVID-19, OR = 10.5 (95% 2.27 - 48.2), taking into account the peak blood flow velocity in both middle cerebral arteries, in the segment P2 of the right posterior cerebral artery, ferritin level, length of the arterial part of the capillary, area under the curve of the operating characteristics of the model AUC = 0.80 (95% CI 0.75 - 0.83).

**Conclusions.** It is proposed to use an index for assessing the risk of heart failure progression for patients with COVID-19 IF with an appropriate scale for widespread use in clinical practice. There is a need for methods of non-invasive assessment of cerebral blood flow properties and assessment of microvascular reactivity to determine the prognosis of COVID-19 heart failure in patients with chronic coronary artery disease.

**Key words:** heart failure, microcirculation, cerebrovascular circulation, microscopic angiography, coronary artery disease, COVID-19.

## ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З COVID-19

В.З. Нетяженко<sup>1,3</sup>, С.Є. Мостовий<sup>1,2</sup>, В.Г. Гурьянов<sup>1</sup>, М.М. Жайворонок<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

<sup>2</sup>Медичний центр «Медбуд» м.Київ, Україна

<sup>3</sup>Державна наукова установа "Центр інноваційних технологій в охороні здоров'я"  
Державне управління справами, м.Київ, Україна

<sup>4</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м.Київ, Україна

**Мета:** дослідити зв'язок показників церебральної гемодинаміки і мікроциркуляції з прогресуванням серцевої недостатності у хворих на ішемічною хворобою серця (ІХС) та COVID-19.

**Методи:** 3 січня 2020 року по грудень 2022 року було проведено дослідження, в якому взяли участь 79 пацієнтів з ІХС без ознак COVID-19, а також 127 осіб з хронічною ІХС у поєднанні з COVID-19 і 180 пацієнтів, які мали COVID-19 без ІХС. Дослідження проходило на клінічних базах Національного медичного університету імені ОО Богомольця, зокрема в 18 клінічній лікарні Києва та медичному центрі «Медбуд». Проводили: емболодетекцію з визначенням кількості мікроемболічних сигналів (МЕС), ультразвукове дослідження судин голови та шиї: вимірювали комплекс інтіма-медіа (КІМ), пікову систолічну швидкість в правій та лівій середній мозковій артерії (СМАп, СМАл), задніх мозкових артеріях (ЗМАп, ЗМАл), базиллярній артерії (БА), Д-димер, Феритин, за даними лазерної доплерівської флоуметрії: тип мікроциркуляції МКЦ, амплітуду ендотеліальних флаксмоцій (АЕФ), амплітуду дихальних флаксмоцій (АДФ), за даними цифрової

капіляроскопії: довжину артеріальної частини капіляру (ДА), венозної (ДВ), швидкість кровотоку в артеріальній частині капіляру (ША), розмір перехідної зони (ПЗ), за даними ангіорезистометрії кількість петехій після проби (АРМ1), а також через 5 хв. (АРМ2),

**Результати.** У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігаються найбільше зниження показників церебрального кровотоку, виражене погіршення показників мікроциркуляції, більші значення феритину і Д-димеру. В однофакторній моделі логістичної регресії виявлено слабкий зв'язок ризику погіршення фракції викиду лівого шлуночка з показниками COVID-19, МЕС, КІМ, СМАп, СМАл, ЗМАп, ЗМАл, БА, ПЗ, Д-димер, Феритин, типу МКЦ, АРМ1, АРМ2, АЕФ, АДФ, ДА, ДВ, ША. В багатофакторній моделі виявлено зростання ризику прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС при поєднанні COVID-19, ВШ=10.5 (95% 2.27 – 48.2), за умов врахування пікової швидкості кровотоку в обох середніх мозкових артеріях, в сегменті Р2 правої задньої мозкової артерії, рівня феритину, довжини артеріальної частини капіляру, площа під кривою операційних характеристик моделі AUC = 0.80 (95% ВІ 0.75 – 0.83).

**Висновки.** Запропоновано використовувати індекс оцінки ризику прогресування серцевої недостатності для пацієнтів з COVID-19 ІФ з відповідною шкалою для широкого використання в клінічній практиці. Існує потреба в методах неінвазивної оцінки властивостей церебрального кровотоку та оцінки мікросудинної реактивності з метою визначення прогнозу перебігу серцевої недостатності COVID-19 у хворих на хронічну ІХС.

**Ключові слова:** серцева недостатність, мікроциркуляція, цереброваскулярний кровообіг, мікроскопічна ангіоскопія, ішемічна хвороба серця, COVID-19

**Вступ.** Пандемія COVID-19, яка на 2024 рік охопила понад 240 мільйонів людей та призвела до більш ніж 4,5 мільйонів смертей у всьому світі, стала однією з найзначніших криз сучасності, викликавши серйозні наслідки для здоров'я населення [5]. Збудник COVID-19, коронавірус SARS-CoV-2, належить до родини коронавірусів, які є основними причинами гострих респіраторних захворювань. Цей вірус може викликати тяжкі респіраторні ускладнення, що становить серйозну загрозу для здоров'я людей [10].

SARS-CoV-2 викликає запалення та тромбоутворення, що негативно діє на систему мікроциркуляції. У пацієнтів із серцевою недостатністю ці зміни можуть погіршити кровопостачання головного мозку, оскільки зниження фракції викиду лівого шлуночка вже створює умови для гіпоксії та ішемії. Гіпоксія може викликати вазодилатацію, але якщо серце не здатне компенсувати це за рахунок збільшення серцевого викиду, швидкість кровотоку може залишатися низькою. У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) при серцевій недостатності активуються нейрогуморальні системи (симпато-адреналова, ренін-ангіотензин-альдостеронова системи), які можуть сприяти вазоконстрикції і подальшому зниженню кровотоку в судинах головного мозку [2,18,16,23].

Феритин є білком, що зберігає залізо, і його рівень може підвищуватися в умовах запалення, оскільки організм бореться з інфекцією. Зниження фракції викиду у хворих на ІХС з супутнім COVID-19 може бути пов'язане з різними факторами, включаючи: запалення, гіпоксію, тромботичні явища та ендотеліальну дисфункцію [3].

Особливо важкі випадки спостерігаються у пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як ІХС, яка є одним із ключових факторів ризику

розвитку тяжких форм COVID-19. ІХС становить серйозну медичну проблему і викликає приблизно третину всіх випадків смерті у світі. За прогнозами, найнебезпечніша форма ІХС — гострий коронарний синдром — може стати ще більш поширеною, зростаючи з одного випадку на 11 осіб у 2019 році до одного на шість у 2050 році [15]. Ця тенденція робить ІХС однією з найбільших загроз для здоров'я населення ХХІ століття. Дослідження Szargak та ін. [26] показали, що пацієнти з ІХС, які інфікувалися COVID-19, мають підвищений ризик ускладнень і потребують ретельного спостереження. Інше дослідження Ganatra та ін. [9] підкреслило важливість контролю серцево-судинних показників у пацієнтів з COVID-19, особливо у тих, хто має ІХС, для зниження смертності. Враховуючи серйозність ІХС як загрози для здоров'я в умовах пандемії, критично важливо оцінити вплив COVID-19 на перебіг цього захворювання.

З огляду на високу поширеність ІХС і її роль як суттєвого фактора ризику для розвитку тяжких форм COVID-19, важливо забезпечити ранню діагностику та адекватне лікування цього захворювання. Враховуючи значний вплив ІХС на перебіг COVID-19, виникає потреба в глибшому вивченні патофізіологічних механізмів порушення регуляції церебрального кровотоку і мікроциркуляції, що дозволить своєчасно прогнозувати випадки прогресування серцевої недостатності серед хворих. Це стало основною мотивацією для проведення даного дослідження.

**Мета** – дослідити зв'язок показників церебральної гемодинаміки і мікроциркуляції з прогресуванням серцевої недостатності у хворих на ІХС та COVID-19.

**Матеріали та методи дослідження.** У період з січня 2020 року по грудень 2022 року було проведено дослідження, в якому взяли участь 79

пацієнтів з ІХС без ознак COVID-19, а також 127 осіб з хронічною ІХС у поєднанні з COVID-19 і 180 пацієнтів, які мали COVID-19 без ІХС. Дослідження проходило на клінічних базах Національного медичного університету імені ОО Богомольця, зокрема в 18 клінічній лікарні Києва та медичному центрі «Медбуд».

Усі учасники дослідження надали інформовану згоду. Для підтвердження наявності COVID-19 проводили виявлення РНК SARS-CoV-2 у зразках, взятих із верхніх дихальних шляхів, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Ступінь тяжкості ураження легень, пов'язаного з COVID-19, оцінювали за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії.

Критерії включення: ІХС серця з документально підтвердженим інфарктом міокарда. Архівні дані про анатомічно значущі ураження коронарних артерій, отримані за результатами коронароангіографії, включаючи пацієнтів, які перенесли перкутанні коронарні втручання. Позитивний стрес-ехокардіографічний тест з добутамином в анамнезі.

Критерії виключення: Гострий інфаркт міокарда. Окремі порушення серцевого ритму (фібриляція або тріпотіння передсердь, часта передсердна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія 2-го ступеня і вище за класифікацією Lown – Wolf) [1]. Анамнестичні дані про тяжкі або декомпенсовані коморбідні стани. Наявність зл�акісних новоутворень. Гострі кровотечі. Стан після протезування клапанів серця. Синдром обструктивного апноє під час сну. Вакцинація проти COVID-19. Відсутність підписаної інформованої згоди [20].

Перша група (ІХС) включала 79 пацієнтів із середнім віком 60 років (міжквартильний інтервал (МІ) — від 53,5 до 64 років). Серед них 32 жінки (40,5%). У 18 пацієнтів (23%) був діагностований цукровий діабет 2 типу, 32 особи (40%) перенесли інфаркт міокарда, стентування виконали у 12 (15%), аортокоронарне шунтування — у 8 (10%). Хронічна хвороба нирок була виявлена у 12 пацієнтів (15%), аневризма аорти — у 4 (5%).

Друга група (ІХС з COVID-19) складалася з 127 пацієнтів, середній вік яких становив 63 роки МІ — від 55 до 72 років). У цій групі було 62 жінки (48,8%). Цукровий діабет виявили у 28 пацієнтів (22%), а інфаркт міокарда перенесли 40 осіб (32%). Стентування або аортокоронарне шунтування провели у 27 пацієнтів (22%). За даними комп'ютерної томографії, ураження легень розподілилися наступним чином: до 50% — у 44

осіб (35%), від 50% до 75% — у 76 (60%), понад 75% — у 7 (5%).

Третя група (COVID-19) включала 180 пацієнтів, середній вік яких становив 44 роки (МІ — від 34 до 53 років). У цій групі було 83 жінки (46,1%). Цукровий діабет 2 типу діагностували у 7 осіб (4%). За результатами комп'ютерної томографії, ураження легень були такими: до 50% — у 100 пацієнтів (55%), від 50% до 75% — у 59 (33%), понад 75% — у 21 (12%).

Діагноз ІХС підтверджували за допомогою проведення коронарографії, проби з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія), стрес-ехокардіографії з добутамином [11]. В 1 групі (n=79) було виявлено 32 інфаркта міокарда (40,5%), 12 КВГ (15%), ІХС визначення за допомогою велоергометрії у 25 (32%), а також у 10 (12,5%) стресЕхоКГ.

В 2 групі (n=127) було проведено 21 (17%) КВГ, у 40 пацієнтів (31,5%) був перенесений інфаркт міокарда, у 56 (44%) ІХС підтверджено стрес тест (велоергометрія) і у 10 (8%) верифіковано за допомогою стрес-ехокардіографії з добутамином.

Дуплексне сканування екстракраніальних сонних артерій виконували за допомогою датчика з лінійною матрицею L5 (5-17 МГц) а транскраніальні дослідження - мультифазний датчик S4-2 (2-4 МГц) відповідно до стандартної практики, з використанням ультразвукової системи (HD11XE, Philips, США). Оцінювали: товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) в біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) двобічно; пікову систолічну швидкість (ПСШ) у ЗСА та внутрішній сонній артерії (ВСА), в сегменті М1 середньої мозкової артерії (СМА), а також в сегменті Р2 задньої мозкової артерії (ЗМА) двобічно. Також вимірювали ПСШ в базилярній артерії. Серед двосторонніх значень КІМ на одного пацієнта для подальшого аналізу брали максимальне значення.

Лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ) - оптичний метод оцінки системи мікроциркуляції, що базується на принципі доплерографії [27], виконується за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ТОВ «LASMA» UK, відповідно до наявних принципів та рекомендаціями [27]. Лазерний зонд встановлювали накладали на шкіру передпліччя з боку лівого розгинача (по серединній лінії, на 3-4 см вище основи шилоподібного відростка, перпендикулярно до поверхні шкіри), де, як відомо, відсутні артеріо-венозні (АВ) анастомози, і сигнал ЛДФ реєстрували протягом 10 хвилин.

На першому етапі вимірювали параметри, що характеризують середній базальний шкірний

мікросудинний кровоток – показник мікроциркуляції (ПМ); в перфузійних одиницях [п.о.]; стандартне відхилення (СВ) ПМ ( $\sigma$  або СВ; п.о.); та коефіцієнт варіації (КВ; %), що розраховується як відношення (ПМ/СВ)  $\times$  100 %. На другому етапі проводили вейвлет-аналіз базального сигналу ЛДФ і вимірювали (максимальну) амплітуду коливань кровотоку в різних частотних діапазонах, що відображає низку механізмів пов'язаних з регуляцією мікроциркуляторного кровотоку, а саме: коливання ендотелію – максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій (АЕФ) (0,005-0,021 Гц), що представляють ендотеліальну активність, як щодо оксиду азоту (NO) (NO)-залежного так і - незалежних шляхів регуляції судинного тону; нейрогенні коливання – максимальну амплітуду нейрогенних флаксмоцій (АНФ) (0,021-0,052 Гц), що відображають вплив нервової (симпатичної) іннервації на шкірний кровотік; міогенні коливання амплітуду міогенних флаксмоцій (АМФ) (0,052-0,145 Гц), що відповідають (прекапілярній) активності гладких м'язів судин; дихальні - амплітуду дихальних флаксмоцій (АДФ) (0,145-0,6 Гц) та серцеві (пульсові) максимальну амплітуду серцевих флаксмоцій (АСФ) (0,6-2 Гц) коливання, що відображають, відповідно, вплив макрогомодинаміки (частота серцевих скорочень, пульсова хвиля) та руху грудної клітки («дихальний насос») на мікросудинний кровотік. АЕФ, АНФ та АМФ характеризують активні механізми модуляції мікроциркуляторного мікроциркуляторного потоку, тоді як АДФ і АСФ розглядаються як пасивні [8].

Після вимірювання базального мікроциркуляторного кровотоку, проводили оклюзійну функціональну пробу. На ліву руку накладали манжетку апарату для визначення тиску, з наступними етапи тесту: реєстрація базального кровотоку (протягом 1 хвилини); потім швидке надування пневматичної манжети до 200 мм рт.ст. (або на 50 мм рт.ст. вище значення систолічного артеріального тиску, вказаного учасником) і утримання протягом 3 хвилини; й, нарешті, швидке відкриття фіксатору манжети з безперервною реєстрацією кровотоку протягом наступних 6 хвилин [8]. Після зняття манжети можна спостерігати короткий період підйому перфузії, що відображає максимальне наповнення мікроциркуляторного русла кров'ю, що називається «постоклюзійна реактивна гіперемія» (ПОРГ). ПОРГ в цілому характеризує кровонаповнення всього мікроциркуляторного русла, будучи також загальноприйнятим показником кровонаповнення мікроциркуляторного русла, а також є

загальноприйнятим параметром функції ендотелію, а саме ендотеліозалежних механізмів розслаблення мікросудин [8]. За результатами оклюзійних тестів ми вимірювали резерв капілярного кровотоку (РКК1) як відношення максимального потоку (в період ПОРГ) до базального кровотоку ( $y$  %). Вважалося, що нормальний показник РКК1  $>200$  %. Крім того, через 15 хвилин після оклюзивної проби, проводять електрофоретичну пробу з нітрогліцирином для визначення релаксації мікросудин, що викликається безпосереднім впливом оксиду азоту на гладкі м'язи (аналог тесту на ендотелій-незалежну вазодилатацію). Фоновий запис проводився 1 хвилину, потім під «позитивний» електрод розміщувалась спеціальна біла паперова прокладка, змащена рідким спиртовим розчином нітрогліцирину (в 1 ампулі 10 мг нітрогліцирину на 1 мл розчинника). Після цього визначаємо показник РКК2 – резерв капілярного кровотоку після проведення нітрогліциринової проби – відсоток приросту показника мікроциркуляції на піку йонофорезу нітрогліцирину від його висхідного значення. РКК2 має нормативні значення 200-450%. [8].

Цифрову капіляроскопію проводили за допомогою цифрового біомікроскопа зі спеціальним програмним забезпеченням для аналізу зображень ООО «Мікропоток» Україна, згідно зі стандартизованими процедурами [6,27]. Після нанесення кедрової олії досліджували вказівний палець правої руки (епоніхію). Інші пальці (крім великих пальців) також досліджували білатерально, за необхідності. Оцінювали такі статичні параметри оцінювали: щільність капілярів (ЩК) на 1 мм<sup>2</sup>, калібр (діаметр) артеріолярної та венулярної частин капілярної петлі (КА та КВ відповідно); та довжину артеріолярної та венулярної частин капілярного русла (ДА та ДВ відповідно). Крім того, оцінювали динамічні параметри, а саме: швидкість кровотоку (рух еритроцитів) в артеріолярній та венозній частинах капілярного русла (ША і ШВ, відповідно), ЩК на 1 мм<sup>2</sup>, розмір перехідної зони (ПЗ) в мкм, індекс звитості капілярів (ІЗК) в %.

Транскраніальну доплерографію (ТКД) виконували за допомогою датчика з фазованою решіткою S4-2 (2-4 МГц) за стандартною процедурою. Оцінювали такі параметри: ПСШ у СМА (сегмент М1, двобічно), в задній мозковій артерії – ЗМА (сегмент Р2, двобічно), в базилярній артерії (БА); максимальну швидкість кровотоку ( $V_{max}$ ) у вені Розенталя – ВР (двобічно). Усім пацієнтам проводили 1-годинний двосторонній ТКД-моніторинг для виявлення МЕС за допомогою портативного доплерівського

пристрою (система «Ангіодин- плюс» ТОВ «Bios») із порогом 7 дБ. ЗСА (сегмент М1) сканували білатерально за допомогою низькочастотного датчика (2-4 МГц). Сума МЕС, отриманих білатерально на одного пацієнта, розглядалася як загальний показник МЕС за стандартною методикою [24].

Ангіорезистометрію проводили за методикою Нестерова-Динника, за допомогою ангіорезистометра «Ангіо-01» («Радмір», Україна). За АРМ підраховували число петехій на ділянці шкіри передпліччя площею 4 см<sup>2</sup> у зоні локально створюваного присоскою розрідження 300 мм рт. ст. після експозиції 2 хв і через 5 хв після зняття присоски. У здорової людини за такої дозованої травми допустима кількість петехій - не більше 4. За позитивної проби в місці накладення присоски виникають численні петехії (понад 8-12) або їх злиття - синці, що свідчить про підвищення ламкості капілярів (неспроможність шару ендотелію і базальної мембрани) та/або порушення тромбоцитарного компонента гемостазу [7].

Всім пацієнтам проводили визначення феритину іммунохемілюмінесцентним на мікрочастках на тест-системі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія). Д-димер визначали імунотурбодиметричним методом на аналізаторі гемостазу К 3002 OPTIC (KSELMED, Польща).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився в пакеті EZR v. 1.68 (R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Для представлення кількісних ознак розраховувалося (Me) та МІ інтервал (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>). Для проведення статистичного порівняння (закон розподілу показників відрізнявся від нормального) критерії. Перевірку розподілу кількісних показників на нормальність проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка. Для порівняння кількісних ознак застосовано непараметричний критерій Крускала-Уоліса, постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна.

Для проведення аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками було використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком випадку, було використано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise). Адекватність логістичних моделей оцінювалася за площею під ROC-кривою 2 моделі (AUC – Area under the ROC curve), розраховувався 95% довірчий інтервал показника (95% ДІ). Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак

розраховувалися показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% ДІ.

При проведенні аналізу прийнято критичний рівень значущості  $p=0,05$ .

### Результати та їх обговорення.

#### Аналіз зв'язку ризику погіршення фв з факторними ознаками

Для проведення аналізу зв'язку ризику погіршення стану хворих за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ%) з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії.

Критерії включення в дослідження, коли результат спостереження за 6 місяців вважали поганим: 1 - прогресування серцевої недостатності вважалось при збільшенні функціонального класу серцевої недостатності за NYHA (функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності (англ. New York Heart Association Functional Classification) по клінічним даним, 2 – зменшення фракції викиду лівого шлуночка на 10% і більше, 3 – збільшення значення NT proBNP (маркер серцевої недостатності), 4 – збільшення функціонального класу серцевої недостатності (CH) при проведенні тесту з дозованим фізичним навантаженням - велоергометрія. Якщо пацієнт відповідав хоча б 2 критеріям з 4 він був валідизований як хворий з погіршенням стану систолічної функції лівого шлуночка.

Критерії виключення: ГІМ; окремі фонові порушення серцевого ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, постійна форма, 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 вакцинавання проти Covid-19; синдром обструктивного апное увісні, відсутність підписаної інформативної згоди.

Серед 386 пацієнтів погіршення за фракцією викиду (результуюча змінна  $Y=1$ ) спостерігалася у 88 випадках, не відбулося погіршення (результуюча змінна  $Y=0$ ) у 298 пацієнтів. Аналіз проводився для 39 факторів ризику: Covid, ІХС, МЕС, КІМ, СМАп, СМАл, ЗМАп, ЗМАл, БА, ВСАл, ВСАп, ЗСАп, ЗСАл, ВРп, ВРл, ПЗ, ІЗК, Д-димер, Феритин, тип\_МКЦ, ПМ,  $\sigma$ , Kv, РКК1, РКК2, АРМ1, АРМ2, АЕФ, АНФ, АМФ, АДФ, АСФ, КА, KB, ДА, ДВ, ША, ШВ, ШК.

**Однофакторний аналіз.** Результати аналізу зв'язку ризику погіршення за ФВ з факторними ознаками у однофакторних моделях логістичної регресії наведено у табл. 1.

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії  
прогнозування ризику погіршення за ФВ**

| Факторна ознака                       |     | Коефіцієнт моделі, b±m | Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ) | Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% ВІ) |
|---------------------------------------|-----|------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Ковід                                 | No  | Референтний            |                                           |                                                | <b>0.62 (0.57 – 0.67)</b>                                |
|                                       | Yes | 2.71 ± 0.73            | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>15.0 (3.6 – 62.3)</b>                       |                                                          |
| ІХС                                   | No  | Референтний            |                                           |                                                |                                                          |
|                                       | Yes | 0.30 ± 0.24            | 0.221                                     | –                                              |                                                          |
| МЕС, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 0.065±0.015            | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>1.07 (1.04 – 1.10)</b>                      | <b>0.65 (0.0 – 0.70)</b>                                 |
| КІМ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 1.18 ± 0.56            | <b>0.035</b>                              | <b>3.25 (1.09 – 9.75)</b>                      | <b>0.57 (0.52 – 0.62)</b>                                |
| СМАп, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.048 ± 0.013         | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>0.95 (0.93 – 0.98)</b>                      | <b>0.64 (0.59 – 0.69)</b>                                |
| СМАл, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.031 ± 0.013         | <b>0.018</b>                              | <b>0.97 (0.95 – 0.99)</b>                      | <b>0.60 (0.55 – 0.65)</b>                                |
| ЗМАп, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.091 ± 0.021         | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>0.91 (0.88 – 0.95)</b>                      | <b>0.65 (0.60 – 0.70)</b>                                |
| ЗМАл, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.069 ± 0.020         | <b>0.001</b>                              | <b>0.93 (0.90 – 0.97)</b>                      | <b>0.63 (0.58 – 0.68)</b>                                |
| БА                                    |     | -0.080 ± 0.019         | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>0.92 (0.89 – 0.96)</b>                      | <b>0.65 (0.60 – 0.70)</b>                                |
| ВСАл                                  |     | -0.008 ± 0.016         | 0.601                                     | –                                              | –                                                        |
| ВСАп, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | 0.005 ± 0.015          | 0.748                                     | –                                              | –                                                        |
| ЗСап, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.010 ± 0.011         | 0.387                                     | –                                              | –                                                        |
| ЗСал, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.011 ± 0.011         | 0.322                                     | –                                              | –                                                        |
| ВРп, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 0.15 ± 0.08            | 0.054                                     | –                                              | –                                                        |
| ВРл, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 0.054 ± 0.087          | 0.534                                     | –                                              | –                                                        |
| ПЗ_мкм, на 1 ОД.ВИМ.                  |     | -0.010 ± 0.005         | <b>0.044</b>                              | <b>0.99 (0.98 – 1.00)</b>                      | <b>0.58 (0.53 – 0.63)</b>                                |
| ІЗК_%, на 1 ОД.ВИМ.                   |     | 0.013 ± 0.008          | 0.114                                     | –                                              | –                                                        |
| Д_димер, на 100 ОД.ВИМ.               |     | 0.060 ± 0.014          | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>1.06 (1.03 – 1.09)</b>                      | <b>0.66 (0.61 – 0.71)</b>                                |
| Феритин, на 100 ОД.ВИМ.               |     | 0.14 ± 0.03            | <b>&lt;0.001</b>                          | <b>1.15 (1.09 – 1.21)</b>                      | <b>0.66 (0.61 – 0.70)</b>                                |
| тип_МКЦ                               | зс  | Референтний            |                                           |                                                | <b>0.58 (0.53 – 0.63)</b>                                |
|                                       | г   | -0.56 ± 0.28           | 0.059                                     | –                                              |                                                          |
|                                       | н   | -0.54 ± 0.53           | 0.305                                     | –                                              |                                                          |
|                                       | с   | -0.74 ± 0.35           | <b>0.032</b>                              | <b>0.47 (0.24 – 0.94)</b>                      |                                                          |
| ПМ, на 1 ОД.ВИМ.                      |     | -0.085 ± 0.075         | 0.258                                     | –                                              | –                                                        |
| σ, на 1 ОД.ВИМ.                       |     | -0.08 ± 0.63           | 0.905                                     | –                                              | –                                                        |
| Кv, на 1 ОД.ВИМ.                      |     | 0.041 ± 0.038          | 0.274                                     | –                                              | –                                                        |
| РКК1, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.003 ± 0.002         | 0.218                                     | –                                              | –                                                        |
| РКК2, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | -0.002 ± 0.002         | 0.247                                     | –                                              | –                                                        |
| АРМ1, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | 0.073 ± 0.028          | <b>0.010</b>                              | <b>1.08 (1.02 – 1.14)</b>                      | <b>0.60 (0.55 – 0.65)</b>                                |
| АРМ2, на 1 ОД.ВИМ.                    |     | 0.035 ± 0.017          | <b>0.042</b>                              | <b>1.04 (1.00 – 1.07)</b>                      | <b>0.62 (0.57 – 0.67)</b>                                |
| АЕФ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | -2.75 ± 1.00           | <b>0.006</b>                              | <b>0.06 (0.01 – 0.45)</b>                      | <b>0.62 (0.57 – 0.66)</b>                                |
| АНФ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | -0.83 ± 1.43           | 0.563                                     | –                                              | –                                                        |
| АМФ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 2.63 ± 1.40            | 0.060                                     | –                                              | –                                                        |
| АДФ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 2.63 ± 0.79            | <b>0.001</b>                              | <b>13.89 (2.97 – 65.0)</b>                     | <b>0.63 (0.58 – 0.68)</b>                                |
| АСФ, на 1 ОД.ВИМ.                     |     | 0.55 ± 1.46            | 0.706                                     | –                                              | –                                                        |
| КА, на 1 ОД.ВИМ.                      |     | -0.030 ± 0.058         | 0.608                                     | –                                              | –                                                        |
| КВ, на 1 ОД.ВИМ.                      |     | 0.035 ± 0.055          | 0.532                                     | –                                              | –                                                        |
| ДА, на 100 ОД.ВИМ.                    |     | -0.37 ± 0.16           | <b>0.021</b>                              | <b>0.69 (0.50 – 0.95)</b>                      | <b>0.57 (0.52 – 0.62)</b>                                |
| ДВ, на 100 ОД.ВИМ.                    |     | -0.32 ± 0.16           | <b>0.043</b>                              | <b>0.73 (0.53 – 0.99)</b>                      | <b>0.56 (0.51 – 0.61)</b>                                |
| ША, на 100 ОД.ВИМ.                    |     | -0.45 ± 0.15           | <b>0.002</b>                              | <b>0.64 (0.48 – 0.85)</b>                      | <b>0.62 (0.57 – 0.67)</b>                                |
| ШВ, на 100 ОД.ВИМ.                    |     | -0.22 ± 0.14           | 0.103                                     | –                                              | –                                                        |
| CLD_щільність_капілярів, на 1 ОД.ВИМ. |     | -0.029 ± 0.045         | 0.518                                     | –                                              | –                                                        |

При проведенні аналізу виявлено слабкий зв'язок ризику погіршення за ФВ з показниками COVID-19, МЕС1, КІМ1, СМАп, СМАл, ЗМАп, ЗМАл, БА, ПЗ мкм, Д-димер, Феритин, тип МКЦ, АРМ1, АРМ2, АЕФ, АДФ, ДА, ДВ, ША площа під кривою операційних характеристик (ППКОХ) = 0.56 – 0.66.

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику прогресування серцевої недостатності з швидкістю кровотоку в загальних сонних артеріях, внутрішніх сонних артеріях і у венах Розенталя, індексом звитості капілярів, типом мікроциркуляції, показником мікроциркуляції,  $\sigma$ , коефіцієнтом варіації, резервами капілярного кровотоку оклюзивної і нітро-проб, амплітудами нейрогенних, міогенних та серцевих флаксмоцій, калібрами артеріальної та венозної частини капілярів, швидкістю кровотоку в венозній частині капілярів, щільністю капілярів (ППКОХ усіх зазначених однофакторних моделей логістичної регресії не відрізняється від 0.5 при  $p > 0.05$ ).

В популяції обстежених виявлено зв'язок прогресування серцевої недостатності з наявністю COVID-19 ВШ=15,0 (95% ДІ 3,6–62,3), з кількістю МЕС ВШ=1.07 (95% 1.04 – 1.10), з показниками УЗД: товщиною КІМ ВШ=3.25 (95% 1.09 – 9.75), з швидкістю кровотоку в правій СМА ВШ=0.95 (95% 0.93 – 0.98), з кровотоком в лівій СМА ВШ=0.97 (95% 0.95 – 0.99), з ПСШ кровотоку в правій ЗМА ВШ=0.91 (95% 0.88 – 0.95), з швидкістю

кровотоку в лівій ЗМА ВШ=0.91 (95% 0.88 – 0.95), з кровотоком в базиллярній артерії (БА) ВШ=0.92 (95% 0.89 – 0.96), розмір перехідної зони за даними цифрової капіляроскопії ВШ=0.99 (95% 0.98 – 1.00), значення Д-димеру ВШ=1.06 (95% 1.03 – 1.09), рівень феритину ВШ=1.15 (95% 1.09 – 1.21), за даними ангіорезистометрії кількість петехій відразу після проби (АРМ1) ВШ 1.08 (95% 1.02 – 1.14), а також через 5 хвилин (АРМ2) ВШ=1.04 (95% 1.00 – 1.07), за даними ЛДФ: амплітуда ендотеліальних флаксмоцій ВШ=0.06 (95% 0.01 – 0.45), АДФ ВШ=13.89 (95% 2.97 – 65.0), за даними ЦК: довжина артеріальної частини капіляру (ДА) ВШ=0.69 (95% 0.50 – 0.95), довжина венозної частини капіляру (ДВ) ВШ=0.73 (95% 0.53 – 0.99), швидкість кровотоку в артеріальній частині капілярів (ША) ВШ=0.64 (95% 0.48 – 0.85).

Для виділення набору факторних ознак які пов'язані із ризиком погіршення за ФВ було використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії. Відбір незалежних факторів ризику було проведено за методом покрокового включення/виключення (критерій включення –  $p < 0.1$ , виключення –  $p > 0.2$ ). Було виділено 7 значущих факторів: COVID-19, ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин. Модель побудована на указаних ознаках адекватна (хі-квадрат= 81.6 при 7 ступенях свободи,  $p < 0.001$ ). В таблиці 2 наведено результати багатофакторного аналізу.

Таблиця 2

### Аналіз багатофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику погіршення за ФВ

| Факторна ознака         |     | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$ | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ВІ) | ППКОХ (95% ВІ)     |
|-------------------------|-----|------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|
| Ковід-19                | No  | Референтний                  |                                             |                                                | 0.80 (0.75 – 0.83) |
|                         | Yes | 2.35 $\pm$ 0.78              | 0.003                                       | 10.5 (2.27 – 48.2)                             |                    |
| СМАп, на 1 ОД.ВИМ.      |     | -0.14 $\pm$ 0.06             | 0.031                                       | 0.87 (0.77 – 0.99)                             |                    |
| СМАл, на 1 ОД.ВИМ.      |     | 0.13 $\pm$ 0.06              | 0.038                                       | 1.14 (1.01 – 1.29)                             |                    |
| ЗМАп, на 1 ОД.ВИМ.      |     | -0.10 $\pm$ 0.03             | 0.001                                       | 0.90 (0.85 – 0.96)                             |                    |
| ВСАп, на 1 ОД.ВИМ.      |     | 0.047 $\pm$ 0.020            | 0.018                                       | 1.05 (1.01 – 1.09)                             |                    |
| Феритин, на 100 ОД.ВИМ. |     | 0.090 $\pm$ 0.029            | 0.002                                       | 1.09 (1.03 – 1.16)                             |                    |
| ДА, на 100 ОД.ВИМ.      |     | -0.38 $\pm$ 0.17             | 0.023                                       | 0.68 (0.49 – 0.95)                             |                    |

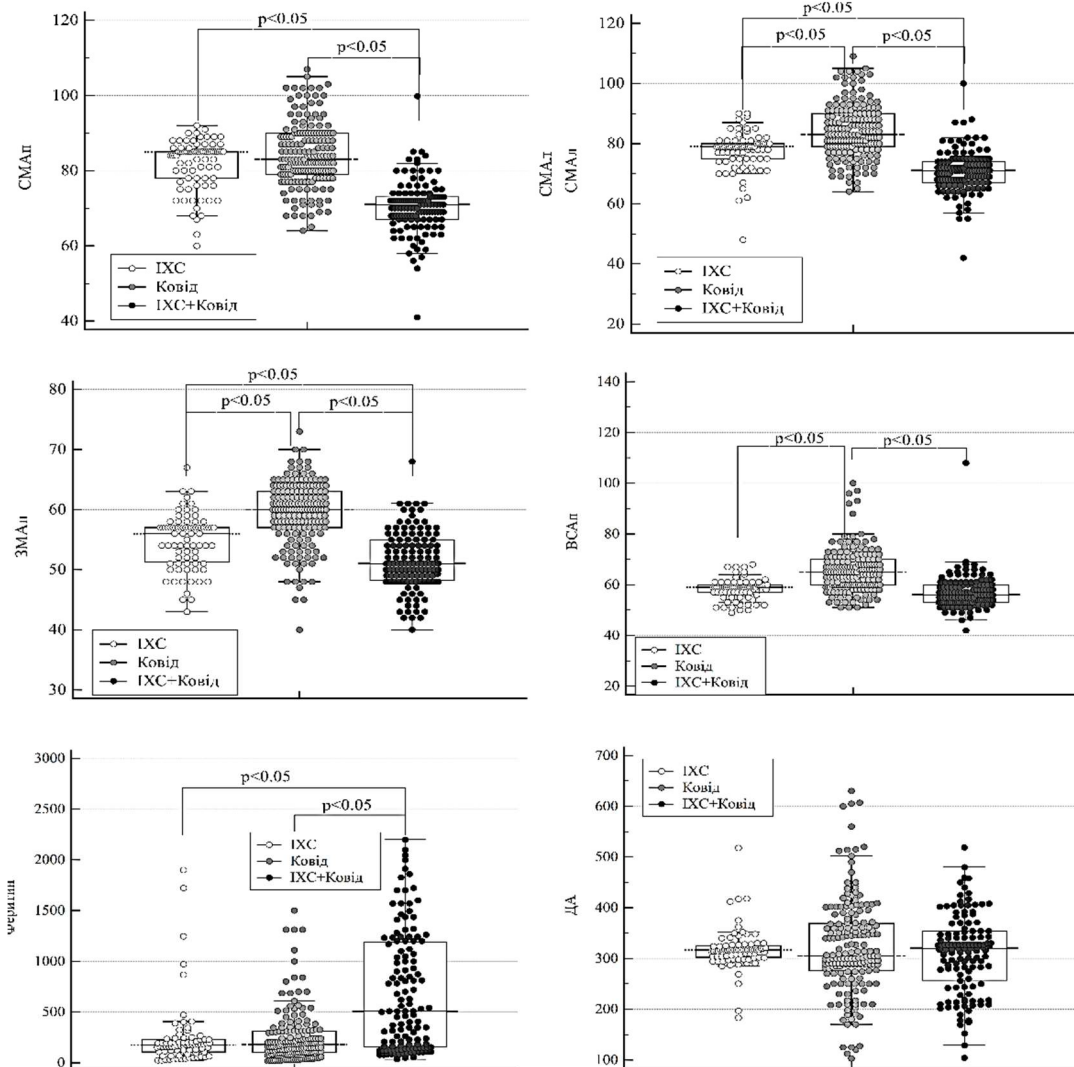
Таким чином, за даними аналізу багатофакторної моделі, при стандартизації за іншими факторами виявлено зростання ризику прогресування серцевої недостатності

при наявності COVID-19, ВШ=10.5 (95% 2.27 – 48.2), при порівнянні з хворими із відсутністю COVID-19, (при врахуванні СМАп, СМАл, ВСАп,

рівня феритину, довжини артеріальної частини капіляру (ДА)).

Звернемо увагу, що наявність COVID-19 явно входить у модель прогнозування, і збільшує ( $p=0.003$ ) ризик погіршення за ФВ, ВШ=10.5 (95% ВІ 2.27 – 48.2) у порівнянні із

відсутністю Ковід-19 (при врахуванні впливу ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин). Наявність ІХС явно не входить у модель прогнозування, однак рівень показників ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин суттєво залежить від ІХС (див. Рис.1)



**Рисунок 1.** Значення показників ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин для трьох груп пацієнтів. Указано медіанне значення, МІ, мінімальне та максимальне значення. порівняння проводилося за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводились за критерієм Данна (значущі відмінності  $p < 0.05$  позначені на рисунку).

З усього масиву даних були відібрані показники, які в багатофакторній моделі впливали на прогресування серцевої недостатності. При аналізі показників церебральної гемодинаміки відмічено найбільше зниження кровотоку за показниками СМАл і СМАп в групі хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19, найвищі значення СМАп і СМАл були у хворих на COVID-19 без ІХС. За показниками кровотоку в ЗМАл кровоток був зниженим у хворих на ІХС першої і третьої груп, за даними ЗМАп кровоток найменшим

був у хворих 3 групи, максимальним у хворих на COVID-19 без ІХС. Рівень феритину був найбільшим у хворих на ІХС з супутнім COVID-19, найменшим у пацієнтів з ІХС без COVID-19. За даними ЦК було відмічено тенденцію до зниження довжини артеріальної частини капіляру у хворих на COVID-19 першої та третьої груп.

Виходячи із побудованої моделі може бути запропонований індекс оцінки ризику погіршення серцевої недостатності (при

зниженні фракції викиду лівого шлуночка) – FI:

$$FI = 9 + 2.35 \cdot X_1 - 0.135 \cdot X_2 + 0.129 \cdot X_3 - 0.105 \cdot X_4 + 0.047 \cdot X_5 + 0.0009 \cdot X_6 - 0.038 \cdot X_7, (1)$$

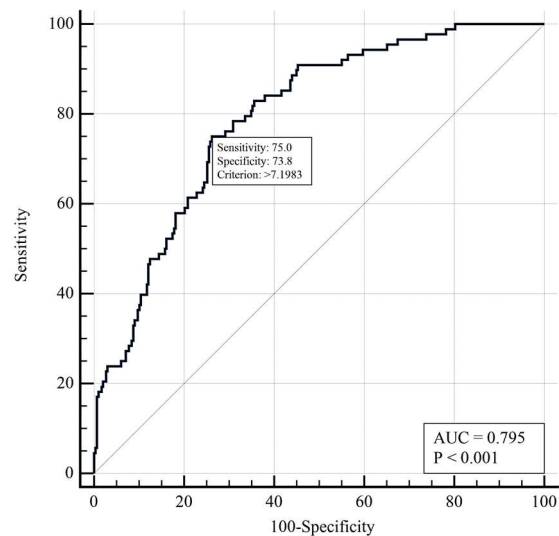
де  $X_1=1$  для хворих із COVID-19 та 0 – без COVID-19,  $X_2 \dots X_7$  – значення показників ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин хворого, відповідно.

На рис. 2 наведено ППКОХ прогнозування ризику погіршення ФВ за цим індексом.

ППКОХ = 0.80 (95% ВІ 0.75 – 0.83), що вказує на наявність сильного зв'язку ризику погіршення ФВ з COVID-19, ВСАп, ДА, СМАп, СМАл, ЗМАп, Феритин. При обраному критичному порозі ( $FI_{crit} = 7.2$ ) чутливість моделі складає 75.0% (95% ВІ 64.6% – 73.6%), специфічність – 73.8% (95% ВІ 68.4% – 78.7%). Це вказує на вплив рівня феритину на систолічну функцію лівого шлуночка, а також зниження швидкості церебрального кровотоку може бути раннім предиктором прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Для практичного використання розрахунку індексу FI реалізовано у додатку в пакеті Excel.

Інтерфейс системи прогнозування наведено на рис. 3.



**Рисунок 2.** ROC-крива моделі прогнозування ризику погіршення ФВ за індексом FI. Критичний поріг обрано за Youden Index

Для проведення розрахунку у відповідні комірки вводиться значення показників для пацієнта, на виході розраховується прогноз у 7-ми факторній моделі логістичної регресії.

|    | A              | B           | C  | D | E | F |
|----|----------------|-------------|----|---|---|---|
| 1  |                |             |    |   |   |   |
| 2  | <b>Covid</b>   | <b>1</b>    | ○→ |   |   |   |
| 3  | <b>СМАп</b>    | <b>73</b>   | ○→ |   |   |   |
| 4  | <b>СМАл</b>    | <b>72</b>   | ○→ |   |   |   |
| 5  | <b>ЗМАп</b>    | <b>52</b>   | ○→ |   |   |   |
| 6  | <b>ВСАп</b>    | <b>61.2</b> | ○→ |   |   |   |
| 7  | <b>Феритин</b> | <b>680</b>  | ○→ |   |   |   |
| 8  | <b>ДА</b>      | <b>312</b>  | ○→ |   |   |   |
| 9  |                |             |    |   |   |   |
| 10 |                |             |    |   |   |   |

**Рисунок 3.** Інтерфейс системи прогнозування ризику погіршення фракції викиду лівого шлуночка за індексом FI

**Обговорення.** Наш інтерес до представленої проблеми був мотивований останніми даними про вплив COVID-19 на церебральну гемодинаміку [2,9,16,18,23], а також про те, яким чином SARS-CoV-2 втручається в кардіо-церебральні перехресні зв'язки у хворих на ІХС [17, 25].

Остання проблема, викликає потужний прагматичний інтерес, ставить конкретні питання, пов'язані з диференційованою оцінкою провідних патомеханізмів, що лежать в її основі, та ступенем порушень взаємодії кардіо-церебральної гемодинаміки у різних категорій хворих на COVID-19, в тому числі і з ІХС.

При аналізі отриманих даних у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 виявлено найбільше

зниження церебрального кровотоку, при порівнянні з іншими групами, що відповідає публікації Souvik Sen et al. 2023 [25]. Існує зв'язок з рівнем Д-димеру з розвитком серцевої недостатності у хворих на ІХС у випадку COVID-19, що співпадає з даними Liyan Huang et al. 2022 [12]. Також доведено вплив підвищеного феритину на ступінь прогресування серцевої недостатності при COVID-19, це узгоджується з результатами Derya Baykiz et al. 2021 [3].

Зокрема, за Ogo S. et al. 2022, при прогресуванні серцевої недостатності відбувається порушення діастолічної функції ЛШ, яке може бути пов'язане з підвищеною жорсткістю міокарда, коронарних та церебральних артерій. Останній фактор, хоча і

пов'язаний з ремоделюванням та дисфункцією ЛШ, вважається можливим фактором, що сприяє гіперперфузії головного мозку [21].

Відмічено зв'язок між довжиною артеріальної частини капіляру і зниженням фракції викиду лівого шлуночку. Прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС із супутнім COVID-19 може призводити до збільшення артеріальної довжини капілярів через адаптивні зміни в організмі, які намагаються компенсувати знижений кровотік. Це може погіршувати мікроциркуляцію і, в свою чергу, впливати на фракцію викиду, що відповідає даним Karakasis P., et al 2024 [14]. Також у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 виявлено найбільше ураження мікроциркуляторного русла, це узгоджується з роботою Mondini L. et al. 2023 [19].

У свою чергу, численні тригери порушення регуляції та зниження церебрального кровотоку у хворих на COVID-19 включають прямий нейротропізм вірусу до нейронних центрів серцево-судинного контролю, інфікування ендотеліальних клітин з подальшою дисфункцією та пошкодженням ендотелію, посилене вивільнення мікрочастинок (у тому числі похідних ендотелію), зниження регуляції мембранозв'язаного рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 та порушення ренін-ангіотензинової системи, синдром вивільнення цитокінів, гіпоксія, підвищене утворення активних форм кисню, гіперв'язкість крові, гіперкоагуляція, мікро- та макротромбози [2,9,11,16,18,22,23].

У світлі результатів даного дослідження та з урахуванням існуючих даних [2,9,16,18], «фенотип» пацієнта з ІХС, інфікованого SARS-CoV-2, можна охарактеризувати вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 з поліорганним ураженням, включаючи ураження центральної нервової системи та дисфункцію міокарда, з прогресуванням серцевої недостатності і, що важливо, схильністю до мікроциркуляторних розладів та тромботичних ускладнень. Крім того, пацієнти з ІХС, які перенесли COVID-19, можуть демонструвати більш виражену дисфункцію осі «серце-мозок» [17,28], з підвищеною схильністю до пост-COVID-19 стану [4,13], додатково характеризуючись стійким зниженням церебрального кровотоку та мікроструктурними змінами головного мозку при довгостроковому спостереженні [16, 23].

Таким чином, розглядаючи пацієнтів зі ІХС, хворих на COVID-19, як «серце і мозок групи ризику», широкое впровадження мультидисциплінарного індивідуалізованого менеджменту, хоча і не є легко застосовним у

реальній клінічній практиці, є цілком виправданим для позитивного впливу на одужання пацієнтів після гострої фази інфекції SARS-CoV-2, а також для покращення якості їхнього життя та зменшення ризику прогресування серцевої недостатності у довгостроковій перспективі [12].

Враховуючи зв'язок зниження скоротливості ЛШ з вищим вірусним навантаженням, а також більш виражені порушення церебральної гемодинаміки при ІХС і констеляції COVID-19, слід вважати, що оцінка структури і функції міокарда, а також параметрів ультразвукове транскраніальне дослідження мозкового кровотоку повинне бути невід'ємною складовою ведення пацієнтів з ІХС, які страждають на COVID-19.

Обмеження даного дослідження в основному пов'язані з його перехресним дизайном, невеликим розміром вибірки та залученням невакцинованих пацієнтів і контрольних груп. Очевидно, що кардіо-церебральні взаємодії потребують аналізу в коротко- та довгостроковій перспективі після гострої фази COVID-19 з урахуванням ширшого спектру досліджуваних параметрів, включаючи цереброваскулярну реактивність, авторегуляцію рівня феритину, оцінку жорсткості артерій, візуалізацію головного мозку, більш точну оцінку функції міокарда та дані про застосовану фармакотерапію.

### Висновки

1. У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігаються найбільше зниження показників церебрального кровотоку, виражене погіршення показників мікроциркуляції, більші значення феритину і Д-димеру.

2. В однофакторній моделі логістичної регресії виявлено слабкий зв'язок ризику погіршення фракції викиду лівого шлуночку з показниками COVID-19, МЕС, КІМ, СМАп, СМАл, ЗМАп, ЗМАл, БА, ПЗ, Д-димер, Феритин, типу МКЦ, АРМ1, АРМ2, АЕФ, АДФ, ДА, ДВ, ША (ППКОХ = 0.56 – 0.66).

3. В багатофакторній моделі виявлено зростання ризику прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС при поєднанні COVID-19, ВШ=10.5 (95% 2.27 – 48.2), за умов врахування пікової швидкості кровотоку в обох середніх мозкових артеріях, в сегменті Р2 правої задньої мозкової артерії, рівня феритину, довжини артеріальної частини капіляру, ППКОХ = 0.80 (95% ВІ 0.75 – 0.83).

4. Запропоновано використовувати індекс оцінки ризику прогресування серцевої недостатності для пацієнтів з COVID-19 ІФ з

відповідною шкалою для широкого використання в клінічній практиці. Існує потреба в методах неінвазивної оцінки властивостей церебрального кровотоку та оцінки

## References

- Vobrov, V. O., & Zharinov, O. Y. (1995). Ventricular arrhythmias (development mechanisms, influence of myocardial dysfunction, prognostic assessment, differentiated treatment). *Lviv. Kalvariya*, 122
- Barrantes, F. (2020). Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: Current views and new hypotheses. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(18), 2793-2803. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434>
- Baykiz, D., Govdeli, E. A., Ozer, P. K., Karaayvaz, E. B., Catma, Y., Medetalibeyoglu, A., Cagatay, A., Umman, B., Tukek, T., & Bugra, Z. (2021). Evaluation of the relationship of left ventricular global longitudinal strain and laboratory parameters in discharged patients with COVID-19: A follow-up study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37(8), 2451-2464. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02228-w>
- Che Mohd Nassir, C., Hashim, S., & Wong, K. (2021). COVID-19 infection and circulating microparticles-reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease. *Molecular Neurobiology*, 58(8), 4188-4215. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02457-z>
- Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Doncheva-Dilova, J., Boyadzhieva, V., Stoilov, N., & Lambova, S. (2023). Capillaroscopy in COVID-19. *Rheumatology*, 31(2), 41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57>
- Dynnyk, O. B., Yakovlev, B. F., Mostovyi, S. E., & Kobylak, M. M. (2013). An instrumental complex for assessing the effect of pentoxifylline on skin microcirculation in patients with chronic diffuse liver disease. *Surgery of Ukraine*, 4, 69-77.
- Fullerton, A., Stücker, M., Wilhelm, K. P., et al. (2002). Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging: A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermatitis*, 46(3), 129-140. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460301.x>
- Ganatra, S., Hammond, S., & Nohria, A. (2020). The novel coronavirus disease (COVID-19) threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC: CardioOncology*, 2(2), 350-355. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.03.001>
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 719-725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Hernández-Fernández, F., Sandoval Valencia, H., Barbella-Aponte, R., et al. (2020). Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*, 143(10), 3089-3103. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>
- Huang, L., Liang, L., Tian, P., Zhao, L., Chen, Y., Huang, Y., Zhou, Q., Zhai, M., Zhang, Y., Ambrosio, G., & Zhang, J. (2022). D-dimer and outcomes in hospitalized heart failure patients across the ejection fraction phenotypes. *ESC Heart Failure*, 9(5), 3060-3070. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14049>
- Huang, Y., Ling, Q., Manyande, A., et al. (2022). Brain imaging changes in patients recovered from COVID-19: A narrative review. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 855868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.855868>
- Karakasis, P., Nasoufidou, A., Sagris, M., Fragakis, N., & Tsioufis, K. (2024). Vascular alterations following COVID-19 infection: A comprehensive literature review. *Life*, 14, 545. <https://doi.org/10.3390/life14050545>
- Khan, M. A., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Al Suwaidi, S. K. B. M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F. M. K., Almatrooshi, M. E. A. H., Alzaabi, M. E. H., Al Darmaki, R. S., & Lootah, S. N. A. H. (2020). Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7), e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- Kim, W., Ji, X., Roudaia, E., et al. (2022). MRI assessment of cerebral blood flow in nonhospitalized adults who self-isolated due to COVID-19. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. <https://doi.org/10.1002/jmri.28555>
- Lionetti, V., Bollini, S., Coppini, R., et al. (2021). Understanding the heart-brain axis response in COVID-19 patients: A suggestive perspective for therapeutic development. *Pharmacological Research*, 168, 105581. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105581>
- May, B., & Wang, D. (2023). Coronavirus disease 2019 infection and cerebrovascular diseases: An update on the pathophysiology and management. *Current Opinion in Neurology*, 36(2), 155-164. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001146>
- Mondini, L., Confalonieri, P., Pozzan, R., Ruggero, L., Trotta, L., Lerda, S., Hughes, M., Bellan, M., Confalonieri, M., & Ruaro, B. (2023). Microvascular alteration in COVID-19 documented by nailfold capillaroscopy. *Diagnostics*, 13, 1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111905>
- Netiazhenko, V. Z., Mostovyi, S. E., & Safonova, O. M. (2023). The impact of COVID-19 upon intracardiac hemodynamics and heart rate variability in stable coronary artery disease patients. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 31(1), 19-28.

[https://doi.org/10.30702/uicvs/23.31\(01\)/NM009-1928](https://doi.org/10.30702/uicvs/23.31(01)/NM009-1928)

21. Ogoh, S., Sugawara, J., & Shibata, S. (2022). Does cardiac function affect cerebral blood flow regulation? *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6043. <https://doi.org/10.3390/jcm11206043>

22. Peron, J. (2023). Direct and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain. *Human Genetics*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02549-x>

23. Qin, Y., Wu, J., Chen, T., et al. (2021). Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *Journal of Clinical Investigation*, 131(8), e147329. <https://doi.org/10.1172/JCI147329>

24. Ringelstein, E., Droste, D., Babikian, V., et al. (1998). Consensus on microembolus detection by TCD: International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 29(3), 725-729. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.725>

25. Sen, S., Newman-Norlund, R., Riccardi, N., Rorden, C., Newman-Norlund, S., Sayers, S., Fridriksson,

J., & Logue, M. (2023). Cerebral blood flow in patients recovered from mild COVID-19. *Journal of Neuroimaging*, 33(5), 764-772. <https://doi.org/10.1111/jon.13129>

26. Szarpak, L., Mierzejewska, M., Jurek, J., Kochanowska, A., Gasecka, A., Truszczyński, Z., Pruc, M., Blek, N., Rafique, Z., Filipiak, K. J., Denegri, A., & Jaguszewski, M. J. (2022). Effect of coronary artery disease on COVID-19 prognosis and risk assessment: A systematic review and meta-analysis. *Biology*, 11(2), 221. <https://doi.org/10.3390/biology11020221>

27. Tylishchak, R. (2023). Features of endothelial dysfunction and capillary blood flow in patients with coronavirus disease (COVID-19) and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Bukovinian Medical Journal*, 27(1). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.7>

28. Verma, K., Amitabh, P., & Prasad, D. (2020). Brain and COVID-19 crosstalk: Pathophysiological and psychological manifestations. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(20), 3194-3203. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00446>

Конфлікт інтересів відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

**Нетяженко В.А.** <sup>A, C, D, E, F</sup> - доктор медичних наук, член-кор НАМНУ, професор, зав каф. Пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>, [vnetiazhenko@ukr.net](mailto:vnetiazhenko@ukr.net)

**Мостовий С.Є.** <sup>A, B, C, E, D</sup> - кандидат медичних наук, докторант кафедри Пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, лікар кардіолог Медичного центру ДП МЕДБУД, м. Київ, Україна <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>, [semostowoy@ukr.net](mailto:semostowoy@ukr.net)

**Гурьянов В.Г.** <sup>A, C, E, D</sup> - кандидат фіз.-мат. наук, доцент, доцент кафедри Менеджменту охорони здоров'я, НМУ ім.О.О.Богомольця, м. Київ, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>, [i\\_@ukr.net](mailto:i_@ukr.net)

**Жайворонок М.М.** <sup>A, C, E</sup> - аспірант кафедри радіології, Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м.Київ, лікар УЗД Медичного центру ДП МЕДБУД, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-8783-3819>, [zhayvoronok.m@ukr.net](mailto:zhayvoronok.m@ukr.net)

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

#### Information about the authors:

**Netiazhenko V. Z.** <sup>A, C, D, E, F</sup> - Doctor of Medicine, Corresponding Member of NAMSU, Professor, Head of the Dept. Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>, [vnetiazhenko@ukr.net](mailto:vnetiazhenko@ukr.net)

**Mostovyi S. Ye.** <sup>A, B, C, E, D</sup> - PhD, Doctoral Candidate, Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Cardiologist, Medical Center of SE MEDBUD, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>, [semostowoy@ukr.net](mailto:semostowoy@ukr.net)

**Guryanov V. G.** <sup>A, S, E, D</sup> - PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Health Care Management, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>, [i\\_@ukr.net](mailto:i_@ukr.net)

**Zhayvoronok M. M.** <sup>A, C, E</sup> - postgraduate student of the Department of Radiology, Shupyk National University of Health, Kyiv, ultrasound doctor of the Medical Center of SE MEDBUD, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-8783-3819>, [zhayvoronok.m@ukr.net](mailto:zhayvoronok.m@ukr.net)

A: conception and design of the study; B: data collection; C: data analysis and interpretation; D: writing the article; E: revising the article; F: final approval of the article.

Адреса для листування: проспект Валерія Лобановського, 17, ДП Медбуд, 2 поверх, діагностичне відділення, 9 кабінет, м. Київ, 03037

