



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАНУЙЛОВ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.12005.4:[616.98:578.834COV]-036.8]-036-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ
ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ С.М. Мануйлов

Науковий керівник – **Михайловська Наталія Сергіївна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2025



АНОТАЦІЯ

Мануйлов С.М. Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностичних та лікувальних підходів у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) шляхом дослідження клінічних особливостей, структурно-функціональних змін серця, вегетативних, тривожно-депресивних, когнітивних розладів, активності маркерів нейрогуморальної, метаболічної дисрегуляції та динаміки під впливом комбінованої фармакотерапії.

Відповідно до задач роботи, до дослідження залучили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК (вік 69,0 (64,0; 76,0) років, чоловіків 19 осіб (26,76%), жінок 52 особи (73,24%)). Робота складалася з двох етапів. На першому етапі хворих поділено на дві групи: 1 група (основна) – 31 хворий на ІХС у Long-COVID періоді (через 12 тижнів і більше після перенесеного COVID-19 у середньоважкому та важкому перебігу); 2 група (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі COVID-19.

На другому етапі дослідження хворі на ІХС, що перенесли COVID-19, методом рандомізації були розподілені на 2 підгрупи залежно від призначеного методу лікування: I підгрупа (n=15) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини, β -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності); II підгрупа (n=16) отримувала



базисну терапію ІХС із включенням екзогенного L-аргініну у дозуванні 1000 мг двічі на добу та фенібуту 500 мг двічі на добу перорально. Термін лікування складав 3 місяці від моменту призначення.

При аналізі показників кардіального ремоделювання виявлено, що у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, достовірно більше розмір ЛПд на 13,03% ($U=368,5$; $p<0,05$), ППд на 19,81% ($U=170,5$; $p<0,05$), ПШд 23,21% ($U=220,0$; $p<0,05$), КДР ЛШ на 15,14% ($U=220,0$; $p<0,05$) та КСР ЛШ на 3,65% ($U=359,0$; $p<0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Показники КДО ЛШ та КСО ЛШ були вищими у хворих основної групи – 20,00% ($U=427,5$; $p<0,05$) та 20,69% ($U=389,0$; $p<0,05$) відповідно. КДІ ЛШ у хворих основної групи був на 17,76% більший ($U=440,0$; $p<0,05$), а КСІ ЛШ – на 17,85% ($U=433,5$; $p<0,05$) за аналогічні показники групи порівняння. Збільшення лінійних та об'ємних показників супроводжувались підвищенням СТЛА на 18,52% ($U=87,0$; $p<0,05$) та КСТ ЛШ на 7,69% ($U=351,0$; $p<0,05$). У пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19 спостерігалось збільшення ММ ЛШ на 30,98% ($U=182,5$; $p<0,05$), ІММ ЛШ на 24,88% ($U=204,5$; $p<0,05$) та зниження ФВ ЛШ на 6,31% ($U=379,0$; $p<0,05$).

У пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, встановлено збільшення частоти виявлення помірно-зниженої та зниженої ФВ ЛШ ($\chi^2=0,374$; $p<0,05$) та більш виражені появи діастолічної дисфункції ЛШ, ніж у пацієнтів без коронавірусної хвороби в анамнезі. У пацієнтів основної групи спостерігалось зростання показників УР на 14,77%, ПЕ на 34,68% ($U=316,5$; $p < 0,05$) та ЗТО на 17,78% ($U=373,0$; $p<0,05$), що підтверджує вплив коронавірусної хвороби на загальну енергетичну вартість роботи ЛШ.

Доведено, що наявність перенесеного COVID-19 у хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення дилатації ЛШ в 5,6 разів (95% ДІ 1,71-18,29; $p<0,05$), гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів



(95% ДІ 1,79-5,91; $p < 0,05$), діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів (95% ДІ 0,91-2,29; $p < 0,05$), а також асоціюється зі збільшення енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів (95 % ДІ 0,68-4,02; $p < 0,05$).

За результатами опитування за шкалою HADS у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, встановлено більшу частоту виявлення ТДР, а також більш високий рівень тривоги (16 (10; 24) проти 10 (9; 13) балів; $p < 0,05$), депресії (14 (8; 20) проти 11 (10; 12) балів; $p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами без COVID-19. При цьому у хворих обох груп встановлено переважання тривожного компонента над депресивним. При оцінці когнітивного статусу за МоСа у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, виявлено зниження загального балу в порівнянні з пацієнтами без COVID-19: 24 (22; 26) проти 28 (26; 30) бали ($p < 0,05$). Встановлено зворотній кореляційний взаємозв'язок між сумарним рівнем тривоги і депресії та вираженістю когнітивних порушень ($r = -0,36$; $p < 0,05$).

У хворих основної групи спостерігалось достовірне збільшення LF на 60,08% ($U = 296,0$; $p < 0,01$), HF на 25,86% ($U = 338,0$; $p < 0,05$), LF/HF на 24,13% ($U = 336,0$; $p < 0,05$), зростання SI 1,84 рази ($U = 388,0$; $p < 0,05$), IC в 1,42 рази ($U = 388,0$; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без перенесеного COVID-19. В пасивний період, як і в активний, спостерігалось достовірне збільшення LF на 80,18% ($U = 342,0$; $p < 0,05$), HF на 57,73% ($U = 338,0$; $p < 0,05$), а також тенденція до збільшення LF/HF на 30,43%. Окрім того, в пасивний період виявлено вірогідне збільшення VLF на 63,52% ($U = 224,0$; $p < 0,01$); зростання SI в 1,7 рази ($U = 388,0$; $p < 0,05$), IC в 1,4 рази ($U = 388,0$; $p < 0,05$). В групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів та показниками ВСР.

Доведено, що у хворих на ІХС наявність в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази (95% ДІ 1,23-2,50; $p < 0,05$), депресивного



синдрому в 1,35 рази (95% ДІ 0,93-1,97; $p < 0,05$), когнітивного дефіциту у 4,94 рази (95% ДІ 2,27-6,79; $p < 0,05$), симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази (95% ДІ 0,78-1,56; $p < 0,05$) в денний та в 1,16 рази (95% ДІ 0,81-1,44; $p < 0,05$) в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази (95% ДІ 2,17-7,99; $p < 0,05$) в активний період та 3,75 рази (95% ДІ 2,01-6,43; $p < 0,05$) в пасивний періоди.

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, визначалось достовірне збільшення концентрації вазопресину на 33,38% ($U=159,0$; $p < 0,05$), інсуліну на 32,76% ($U=267,5$; $p < 0,05$), рівня глюкози на 20% ($U=288,0$; $p < 0,05$), індексу НОМА на 35,77% ($U=189,0$; $p < 0,05$) та зниження рівня активного греліну на 49,20% ($U=247,5$; $p < 0,05$) порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі. Кількість хворих з ІР в 1-ій групі також була достовірно більшою у порівнянні з 2-ою групою (80,64% проти 15,00%; $\chi^2=0,516$; $p < 0,001$). Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресином ($r=-0,33$; $p < 0,05$), інсуліном ($r=-0,25$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=-0,24$; $p < 0,05$); прямий – між рівнем вазопресину та індексом НОМА ($r=+0,26$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією вазопресину та рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$) та депресії ($r=+0,28$; $p < 0,05$). Виявлено прямі кореляції між концентрацією глюкози та рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$), депресії ($r=+0,30$; $p < 0,05$); концентрацією інсуліну та рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$), депресії ($r=+0,31$; $p < 0,05$); а також зворотні кореляційні зв'язки активного греліну з рівнем тривоги та депресії ($r=-0,33$ та $r=-0,28$ відповідно; $p < 0,05$). Зі ступенем когнітивного дефіциту встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації греліну ($r=-0,28$; $p < 0,05$) та індексу НОМА ($r=+0,27$; $p < 0,05$).



Під впливом проведеного комбінованого лікування із включенням екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігалась достовірна редукція тривожно-депресивних проявів, покращення когнітивної функції, збільшення загальної варіабельності серцевого ритму (SDNNi на 17,85% та 29,37%), зменшення вегетативного дисбалансу (LF/HF на 43,83% та на 49,12%), стрес-індексу (SI на 47,22% та на 50,78%) в активний та пасивний періоди відповідно, а також позитивна динаміка показників, що характеризують структурно-функціональний стан серця (зменшення розміру ЛШ сист. на 20,94%, КДР ЛШ на 10,82%, СТЛА на 14,81%, ІММ ЛШ на 19,70%, збільшення ФВ ЛШ на 10,50%).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо негативних наслідків перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС. Доведено, що у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 спостерігаються достовірні зміни структурно-функціонального та енергетичного стану серця, що підтверджується збільшенням лінійних та об'ємних показників, ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ, частоти реєстрації діастолічної дисфункції ЛШ на тлі підвищення СТЛА, КСТ, зниження глобальної скоротливої функції ЛШ, збільшення розрахункових показників енергетичної вартості роботи серця (УР, ПЕ та ЗТО) та зниження швидкості відновлення міокарда в Long-COVID періоді. Показано, що наявність перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС асоціюється з підвищеним ризиком виникнення дилатації ЛШ в 5,6 разів, гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів, діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів, збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів, що свідчить про негативні наслідки впливу SARS-CoV-2 на стан кардіального ремоделювання у хворих на ІХС.

Уточнено клінічні та нейровегетативні особливості хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. Встановлено, що у



хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 спостерігається збільшення частоти та ступеня вираженості тривожно-депресивних, когнітивних порушень, вегетативної дисфункції із підвищенням тону симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС протягом доби, збільшенням співвідношення LF/HF на 24,13% вдень, активацією повільно діючих гуморальних механізмів регуляції на 63,52% в пасивний період, а також перенапруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи з домінуванням активності центральних механізмів регуляції над автономними. Доповнено наукові дані про те, що наявність в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази, депресивного синдрому в 1,35 рази, когнітивного дефіциту у 4,94 рази, симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази в денний та в 1,16 рази в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази в активний та 3,75 рази в пасивний періоди. Розширено уявлення щодо наявності широкого спектру кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивної дисфункції та показниками ВСР у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.

Отримано нові наукові дані щодо збільшення концентрації вазопресину на 70,23 %, інсуліну на 52,16 %, індексу НОМА на 60,00%, зниження рівня активного греліну на 45,71% ($p < 0,05$) у хворих на ІХС в Long-COVID періоді. У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19 виявлено широкий спектр кореляційних зв'язків між гормонально-метаболічними маркерами, нейровегетативними порушеннями та параметрами, що характеризують стан кардіального ремоделювання.

У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, доведено ефективність комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту, що супроводжувалось достовірною редукцією ТДР, покращенням когнітивної функції, збільшенням загальної ВСР,



зменшенням вегетативного дисбалансу, стрес-індексу в активний та пасивний періоди, а також позитивною динамікою показників, що характеризують структурно-функціональний стан та енергетичну роботу серця.

Практичне значення одержаних результатів. Аргументовано доцільність проведення анкетування за шкалою HADS та MoCA з метою встановлення ступеню вираженості ТДР та когнітивного дефіциту у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19. Рекомендовано визначати рівні інсуліну, активного греліну та вазопресину у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19, як маркерів, асоційованих із кардіальним ремоделюванням та нейровегетативними порушеннями. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 із включенням до базисної терапії фенібуту та екзогенного L-аргініну з метою покращення структурно-функціонального та енергетичного стану серця, ВСР, когнітивного статусу, а також редукції ТДР. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я, а також у навчально-педагогічний процес клінічних кафедр медичних закладів вищої освіти України.

Публікації результатів дослідження. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових праць, з них 3 статті у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародних наукометричних баз SCOPUS/Web of Science, 7 тез доповідей, 4 робіт – без співавторів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коронавірусна хвороба, COVID-19, наслідки, клінічний перебіг, ремоделювання серця, вегетативна дисфункція, вегетативна регуляція, лабораторні зміни, діагностика, лікування, L-аргінін, фенібут.



ABSTRACT

Manuilov S.M. Features of the course, optimization of diagnostics and treatment of ischemic heart disease after suffering from COVID-19 coronavirus disease. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 Health Care) – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of diagnostic and therapeutic approaches in patients with ischemic heart disease (IHD) after suffering from coronavirus disease (COVID-19) by studying clinical features, structural and functional changes in the heart, autonomic, anxiety-depressive, cognitive disorders, activity of markers of neurohumoral, metabolic dysregulation and dynamics under the influence of combined pharmacotherapy.

In accordance with the objectives of the study, 71 patients with coronary artery disease were involved in the study: stable angina pectoris of the II-III FC (age 69.0 (64.0; 76.0) years, men 19 people (26.76%), women 52 people (73.24%)). The work consisted of two stages. At the first stage, patients were divided into two groups: group 1 (main) - 31 patients with coronary artery disease in the Long-COVID period (12 weeks or more after suffering from COVID-19 in a moderate and severe course); group 2 (comparison) - 40 patients with coronary artery disease who had no history of COVID-19.

On the second stage of the study, patients with coronary heart disease who had COVID-19 were randomly divided into 2 subgroups depending on the prescribed treatment method: Subgroup I (n=15) received basic therapy for coronary heart disease (antiplatelet drugs, statins, β -blockers, ACE inhibitors and long-acting nitrates if necessary); Subgroup II (n=16) received basic therapy



for coronary heart disease with the inclusion of exogenous L-arginine at a dosage of 1000 mg twice a day and phenibut 500 mg twice a day orally. The treatment period was 3 months from the date of appointment.

When analyzing cardiac remodeling indicators, it was found that in patients with coronary artery disease who had COVID-19, the size of the left ventricle was significantly larger by 13.03% (U=368.5; p<0.05), the right ventricle by 19.81% (U=170.5; p<0.05), the right ventricle by 23.21% (U=220.0; p<0.05), the left ventricular ejection fraction by 15.14% (U=220.0; p<0.05) and the left ventricular ejection fraction by 3.65% (U=359.0; p<0.05) compared to patients without a history of COVID-19. The indicators of LV EDV and LV ESV were higher in patients of the main group – 20.00% (U=427.5; p<0.05) and 20.69% (U=389.0; p<0.05), respectively. The LV EDI in patients of the main group was 17.76% higher (U=440.0; p<0.05), and the LV ESI – 17.85% (U=433.5; p<0.05) than similar indicators in the comparison group. The increase in linear and volumetric indicators was accompanied by an increase in MPAP by 18.52% (U=87.0; p<0.05) and LV ESP by 7.69% (U=351.0; p<0.05). In patients with CHD and COVID-19, an increase in LV MM by 30.98% (U=182.5; p<0.05), LV MMI by 24.88% (U=204.5; p<0.05) and a decrease in LV EF by 6.31% (U=379.0; p<0.05) were observed.

In patients with coronary artery disease who had COVID-19, an increase in the frequency of moderately reduced and reduced LV EF ($\chi^2=0.374$; p<0.05) and more pronounced occurrence of LV diastolic dysfunction were found than in patients without a history of coronavirus disease. In patients of the main group, an increase in SW indicators by 14.77%, PE by 34.68% (U=316.5; p<0.05) and PVZ by 17.78% (U=373.0; p<0.05) was observed, which confirms the impact of coronavirus disease on the total energy cost of LV work.

It has been proven that the presence of COVID-19 in patients with CHD significantly increases the risk of LV dilation by 5.6 times (95% CI 1.71-18.29; p<0.05), LV myocardial hypertrophy by 3.05 times (95% CI 1.79-5.91; p<0.05), LV



diastolic dysfunction by 1.44 times (95% CI 0.91-2.29; $p < 0.05$), and is also associated with an increase in energy expenditure during cardiac activity by 1.66 times (95% CI 0.68-4.02; $p < 0.05$).

According to the results of the HADS scale survey, patients with coronary artery disease who had COVID-19 had a higher frequency of anxiety and depression disorder (ADD), as well as a higher level of anxiety (16 (10; 24) versus 10 (9; 13) points; $p < 0.05$), depression (14 (8; 20) versus 11 (10; 12) points; $p < 0.05$) compared to patients without COVID-19. At the same time, patients in both groups had a predominance of the anxiety component over the depressive component. When assessing cognitive status using MoCa, patients with coronary artery disease who had COVID-19 showed a decrease in the total score compared to patients without COVID-19: 24 (22; 26) versus 28 (26; 30) points ($p < 0.05$). An inverse correlation was established between the total level of anxiety and depression and the severity of cognitive impairment ($r = -0.36$; $p < 0.05$).

In patients of the main group, a significant increase in LF by 60.08% ($U = 296.0$; $p < 0.01$), HF by 25.86% ($U = 338.0$; $p < 0.05$), LF/HF by 24.13% ($U = 336.0$; $p < 0.05$), SI by 1.84 times ($U = 388.0$; $p < 0.05$), IC by 1.42 times ($U = 388.0$; $p < 0.05$) was observed compared to patients without COVID-19. In the passive period, as in the active period, a significant increase in LF by 80.18% ($U = 342.0$; $p < 0.05$), HF by 57.73% ($U = 338.0$; $p < 0.05$), as well as a tendency to increase LF/HF by 30.43% was observed. In addition, in the passive period, a significant increase in VLF by 63.52% ($U = 224.0$; $p < 0.01$) was detected; SI increased by 1.7 times ($U = 388.0$; $p < 0.05$), IC by 1.4 times ($U = 388.0$; $p < 0.05$). In the group of patients with CHD after COVID-19, a wide range of correlations between the level of ADD, cognitive disorders and HRV indicators was established.

It has been proven that in patients with coronary artery disease, a history of COVID-19 coronavirus disease increases the relative risk of developing



anxiety syndrome by 1.75 times (95% CI 1.23-2.50; $p < 0.05$), depressive syndrome by 1.35 times (95% CI 0.93-1.97; $p < 0.05$), cognitive deficit by 4.94 times (95% CI 2.27-6.79; $p < 0.05$), sympathetic-parasympathetic imbalance by 1.23 times (95% CI 0.78-1.56; $p < 0.05$) during the daytime and by 1.16 times (95% CI 0.81-1.44; $p < 0.05$) during the night, and is also associated with an increase in the SI stress index in 4.16 times (95% CI 2.17-7.99; $p < 0.05$) in the active period and 3.75 times (95% CI 2.01-6.43; $p < 0.05$) in the passive period.

In patients with coronary artery disease who had COVID-19, a significant increase in vasopressin concentration by 33.38% ($U=159.0$; $p < 0.05$), insulin by 32.76% ($U=267.5$; $p < 0.05$), glucose level by 20% ($U=288.0$; $p < 0.05$), HOMA index by 35.77% ($U=189.0$; $p < 0.05$) and a decrease in active ghrelin level by 49.20% ($U=247.5$; $p < 0.05$) was determined compared to patients without a history of COVID-19. The number of patients with IR in group 1 was also significantly higher compared to group 2 (80.64% vs. 15.00%; $\chi^2=0.516$; $p < 0.001$). Inverse correlations were established between the level of ghrelin and vasopressin ($r=-0.33$; $p < 0.05$), insulin ($r=-0.25$; $p < 0.05$) and the HOMA index ($r=-0.24$; $p < 0.05$); direct correlations were established between the level of vasopressin and the HOMA index ($r=+0.26$; $p < 0.05$).

In patients with coronary artery disease who have recovered from COVID-19, a direct correlation was established between vasopressin concentration and the level of anxiety ($r=+0.30$; $p < 0.05$) and depression ($r=+0.28$; $p < 0.05$). Direct correlations were found between glucose concentration and the level of anxiety ($r=+0.30$; $p < 0.05$), depression ($r=+0.30$; $p < 0.05$); insulin concentration and the level of anxiety ($r=+0.30$; $p < 0.05$), depression ($r=+0.31$; $p < 0.05$); as well as inverse correlations with the relationship of active ghrelin with the level of anxiety and depression ($r=-0.33$ and $r=-0.28$, respectively; $p < 0.05$). A direct correlation was established between the concentration of ghrelin ($r=-0.28$; $p < 0.05$) and the HOMA index ($r=+0.27$; $p < 0.05$) with the degree of cognitive deficit.



Under the influence of the combined pharmacotherapy with the inclusion of exogenous L-arginine and phenibut in patients with coronary artery disease who had COVID-19, a significant reduction in anxiety and depression, improvement in cognitive function, an increase in total heart rate variability (SDNNi by 17.85% and 29.37%), a decrease in autonomic imbalance (LF/HF by 43.83% and 49.12%), stress index (SI by 47.22% and 50.78%) in the active and passive periods, respectively, as well as positive dynamics of indicators characterizing the structural and functional state of the heart (reduction in the size of the LV in systole by 20.94%, LV EDS by 10.82%, MPAP by 14.81%, LV MMI by 19.70%, increase in LV EF by 10.50%).

Scientific novelty of the results obtained. New scientific data on the negative consequences of COVID-19 coronavirus disease in patients with coronary artery disease have been obtained. It has been proven that in patients with coronary artery disease after COVID-19 coronavirus disease, significant changes in the structural, functional and energetic state of the heart are observed, which is confirmed by an increase in linear and volumetric indicators, the degree of LV myocardial hypertrophy, the frequency of registration of LV diastolic dysfunction against the background of an increase in MPAP, ESP, a decrease in global LV contractile function, an increase in the estimated indicators of the energy cost of heart work (SW, PE and PVZ) and a decrease in the rate of myocardial recovery in the Long-COVID period. It has been shown that the presence of a previous COVID-19 coronavirus disease in patients with coronary artery disease is associated with an increased risk of LV dilation by 5.6 times, LV myocardial hypertrophy by 3.05 times, LV diastolic dysfunction by 1.44 times, and an increase in energy expenditure during cardiac activity by 1.66 times, which indicates the negative consequences of the influence of SARS-CoV-2 on the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease.



The clinical and neurovegetative features of patients with coronary artery disease after a previous COVID-19 coronavirus disease have been clarified. It has been established that in patients with coronary artery disease after suffering from COVID-19 coronavirus disease, there is an increase in the frequency and severity of anxiety-depressive, cognitive disorders, autonomic dysfunction with an increase in the tone of the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS during the day, an increase in the LF/HF ratio by 24.13% during the day, activation of slowly acting humoral regulatory mechanisms by 63.52% during the passive period, as well as an overstrain of the functional-adaptive state of the cardiovascular system with the dominance of the activity of central regulatory mechanisms over autonomous ones. Scientific data have been supplemented that the presence of a history of COVID-19 coronavirus disease in patients with coronary artery disease increases the relative risk of developing anxiety syndrome by 1.75 times, depressive syndrome by 1.35 times, cognitive deficit by 4.94 times, sympatho-parasympathetic imbalance by 1.23 times in the daytime and 1.16 times in the night periods, and is also associated with an increase in the SI stress index by 4.16 times in the active and 3.75 times in the passive periods. The idea of the presence of a wide range of correlations between the level of ADD, cognitive dysfunction and HRV indicators in patients with coronary artery disease after COVID-19 has been expanded.

New scientific data were obtained on an increase in the concentration of vasopressin by 70.23%, insulin by 52.16%, NOMA index by 60.00%, and a decrease in the level of active ghrelin by 45.71% ($p < 0.05$) in patients with coronary artery disease in the Long-COVID period. In patients with coronary artery disease who have suffered from COVID-19, a wide range of correlations between hormonal and metabolic markers, neurovegetative disorders, and parameters characterizing the state of cardiac remodeling were found.

In patients with coronary artery disease who have had COVID-19, the effectiveness of combined pharmacotherapy with the inclusion of exogenous L-



arginine and phenibut in the basic therapy has been proven, which was accompanied by a significant reduction in ADD, improvement in cognitive function, an increase in total HRV, a decrease in autonomic imbalance, stress index in active and passive periods, as well as positive dynamics of indicators characterizing the structural and functional state and energetic work of the heart.

Practical significance of the results obtained. The feasibility of conducting a questionnaire using the HADS and MoCA scales to determine the severity of ADD and cognitive deficit in patients with coronary artery disease who have had COVID-19 is argued. It is recommended to determine the levels of insulin, active ghrelin and vasopressin in patients with coronary artery disease after COVID-19 as markers associated with cardiac remodeling and neurovegetative disorders. A method of treating patients with coronary artery disease after COVID-19 with the inclusion of phenibut and exogenous L-arginine in the basic therapy has been developed and implemented in practice in order to improve the structural-functional and energy state of the heart, HRV, cognitive status, and reduce ADD. The results of the study have been implemented in the practical activities of healthcare institutions, as well as in the educational and pedagogical process of clinical departments of medical institutions of higher education in Ukraine.

Publications of research results. 10 scientific works have been published on the topic of the dissertation research, including 3 articles in professional Ukrainian publications of category A and journals included in the international scientometric databases SCOPUS/Web of Science, 7 abstracts of reports, 4 works without co-authors.

Keywords: ischemic heart disease, coronavirus disease, COVID-19, consequences, clinical course, cardiac remodeling, autonomic dysfunction, autonomic regulation, laboratory changes, diagnostics, treatment, L-arginine, phenibut.



5958936588677767

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143). С.106-113. – DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015. (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).

2. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. № 2 (61), квітень – червень 2024 р. С. 86-92. – DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678. (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).

3. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Гормонально метаболічні маркери та їх взаємозв'язки з нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеного COVID 19. *Патологія*. 2024 Т. 21, № 3(62). С. 193-198. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.308727 (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).



Опубліковані праці апробаційного характеру:

4. Мануйлов С.М. Зміни якості життя хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID 19 залежно від психовегетативного статусу та когнітивної дисфункції. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції “Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики” ЦФЕНД (19 травня 2023 р., м. Дрогобич). С. 61-62.*

5. Мануйлов С.М. Клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Тези за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). С. 25-26.*

6. Мануйлов С.М. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця у long-covid періоді. *Тези за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024» (23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя). С. 26.*

7. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Особливості вегетативних порушень у пацієнтів з ІХС у LONG-COVID періоді. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції «Current state and modernization priorities of science, education and society» (May 24, 2024, Aarhus, Denmark). С. 36-37. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

8. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Взаємозв'язок когнітивних, тривожно-депресивних та вегетативних порушень у хворих з ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Тези за матеріалами XXV*



5958936588677767

Національного конгресу кардіологів України. (24–27 вересня 2024 р., Київ). С.163-164. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

9. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: modern challenges and future prospects» (October 21-23, 2024, Munich, Germany). С. 63. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. Мануйлов С.М. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 на тлі проведеного комплексного лікування екзогенним L-аргініном та фенібутром. *Тези за матеріалами 12 міжнародної науково-практичної конференції «Science and society: modern trends in a changing world» (October 28-30, 2024, Vienna, Austria). С. 71.*



ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	24
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	35
1.1 Вплив перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця	35
1.2 Особливості кардіального ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	41
1.3 Гормонально-метаболічні, тривожно-депресивні та когнітивні розлади у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	46
1.4 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	54
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	65
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	65
2.2 Методи дослідження	71
2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження	76
Розділ 3 Структурно-функціональні та енергетичні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19	78
Розділ 4 Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	85
4.1 Тривожно-депресивні та когнітивні розлади у хворих на	



ішемічну хворобу серця залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19	85
4.2 Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19	88
Розділ 5 Зміни гормонально-метаболических маркерів, їх взаємозв'язки зі структурно-функціональними змінами серця, нейровегетативними порушеннями та динаміка під впливом лікування у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	94
5.1 Рівні греліну, вазопресину, інсуліну та їх взаємозв'язки зі структурно-функціональними змінами серця, нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	94
5.2 Оцінка ефективності комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19	102
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	116
Висновки	131
Практичні рекомендації	134
Список використаних джерел	135
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	160
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	173
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	176



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЖ	– артеріальна жорсткість
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
ВНС	– вегетативна нервова система
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВТС	– відносна товщина стінок
ГАМК	– гамма-аміно-масляна кислота
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗТО	– зона тиск-об'єм
ЕКГ	– електрокардіограма
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДІ	– кінцево-діастолічний індекс
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево- систолічний індекс
КСО	– кінцево- систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛП	– ліве передсердя
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІР	– інсулінорезистентність
МЕРЛШ	– механічна ефективність роботи ЛШ
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МШП	– міжшлункова перетинка
ПЕ	– потенційна енергія
ППТ	– площа поверхні тіла



595893658867767

ПП	– праве передсердя
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СТЛА	– систолічний тиск в легеневій артерії
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТДР	– тривожно-депресивні розлади
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
УЗД	– ультразвукове дослідження
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
УР	– ударна робота
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШАС	– шлуночково-артеріальне спряження
ШЖ	– шлуночкова жорсткість
ІС	– індекс централізації
ІІ	– інтерлейкін
HADS	– госпітальна шкала тривоги та депресії
HF	– спектральна потужність в області високих частот
LF	– спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	– відношення симпатовагального балансу
MoCa	– Монреальська шкала когнітивної оцінки
NOS	– NO-синтаза
pNN50%	– відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більше, ніж на 50 мс
RMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин



5958936588677167

послідовних пар кардіоінтервалів

SI	– стрес-індекс
SDNNi	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
TNF- α	– фактор росту пухлин α
VLF	– спектральна потужність в області дуже низьких частот
Ve	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
Va	– максимальна швидкість під час систоли лівого передсердя
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення ЛШ



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати лідируючі позиції в структурі інвалідизації та смертності в багатьох індустріально-розвинених країнах. За даними ВООЗ у Європі ІХС стає причиною 1,7 млн випадків смертей, що становить близько 20% від їх загальної кількості, а у США цей показник складає більш ніж 30% [1]. У 2021 році Міністерство фінансів України надало статистичні данні, де серцево-судинні захворювання склали 60,36% в структурі загальної смертності, з них 42,19% склали пацієнти з ІХС, а на другому місці пацієнти, що померли внаслідок пандемії COVID-19 [2]. Поява кожного нового штамму коронавірусу призводила до збільшення відсотку летальності серед усіх причин смертності протягом 2020-2021 років [3, 4]. Так, за даними ВООЗ у перші півроку епідемії COVID-19 спостерігалось різке зростання кардіоваскулярної смертності [5]. Негативні наслідки впливу COVID-19 на стан серцево-судинної системи реалізується через численні патогенетичні ланки, насамперед пряму дію COVID-19 через рецептори АПФ II, а також активацію системного запалення та опосередковану цитокінами дестабілізацію бляшок, ендотеліальну дисфункцію, порушення роботи системи плазмового гемостазу, формування прокоагулянтного стану, підвищена активність тромбоцитів та зниження фібринолітичної активності, що сприяють порушенню балансу між перфузією та метаболічними потребами міокарда. [6].

На сьогодні більшість наукових праць присвячена кардіальному ремоделюванню у пацієнтів з COVID-19 в гострому та ранньому постковідному періоду. Існує припущення, що на ранніх стадіях COVID-19, коли домінують легеневі ускладнення та гемодинамічна нестабільність, субклінічні ураження серця асоціюються переважно з діастолічною



дисфункцією лівого шлуночка, тоді як розвиток систолічної дисфункції відбувається на більш пізніх етапах під впливом цитокінового каскаду [7].

Означені зміни можуть зберігатися щонайменше впродовж місяця спостереження без суттєвої тенденції до покращення, особливо у пацієнтів з COVID-19, що потребували госпіталізації [8]. Довготривалий несприятливий вплив COVID-19 може призводити до ремоделювання серцевої тканини через індукцію диференціювання фібробластів, що потенційно індукує розвиток серцевого та легеневого фіброзу [9, 10]. Тому потребують подальшого вивчення віддалені наслідки впливу COVID-19 на структурно-функціональний стан серця з метою модифікації ведення пацієнтів з ІХС через 12 тижнів після завершення гострого періоду COVID-19.

Відомо, що від 15% до 80% пацієнтів відчувають наслідки перенесеної COVID-19: тривалий симптоматичний COVID-19 (від 4 до 12 тижнів) і пост-COVID-19 синдром (12 тижнів і більше) [11, 12]. Так, серед стаціонарних пацієнтів із COVID-19 досить часто зустрічаються симптоми тривоги та депресії: 56% пацієнтів, госпіталізованих з пневмонією COVID-19, мають депресивні і 64% – тривожні прояви різного ступеня важкості [13]. Майже у 95% пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігається когнітивна дисфункція, що включає порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій [14]. Патогенез виникнення ТДР та когнітивних порушень у пацієнтів з COVID-19 пов'язують з тривалою гіпоксією, порушенням обміну нейромедіаторів, вірус-індукованою ендотеліальною дисфункцією з порушенням механізму тромбоутворення, впливом прозапальних цитокінів на стан кори головного мозку з розвитком нейрозапалення [15], нейродегенерацію, церебральними мікросудинними ушкодженнями та метаболічними абераціями у ділянках головного мозку, пов'язаних з мотивацією [16, 17]. Залишається невивченим частота та особливості ТДР



та когнітивних порушень у пацієнтів з ознаками Long-COVID синдрому на тлі ІХС.

Актуальним залишається визначення провідних механізмів дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС) після перенесеного COVID-19, в тому числі у хворих на ІХС. Встановлено, що вірус SARS-CoV-2 може сприяти порушенню функції мозкових центрів з подальшим зростанням впливу центральних симпатичних потенціалів та погіршенням вегетативної дисрегуляції серця [18, 19, 20]. Відхилення серед показників варіабельності серцевого ритму (BCP) після перенесеної коронавірусної хвороби можуть виступати предикторами раптової серцевої смерті та мати несприятливий вплив на подальший прогноз пацієнтів з ІХС [21].

На сьогодні продовжується пошук біомаркерів, які пов'язані з гормонально-метаболічними змінами у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19. Серед них потенційно корисним може бути визначення концентрації нейрогормону вазопресину, який відіграє важливу роль у підтримці осмотичного, серцево-судинного та стресового гомеостазу при COVID-19 [22]. Гіперактивація системи вазопресину асоціюється зі зростанням ризику летальних випадків у пацієнтів з коронавірусною інфекцією у гострому періоді, а також значним погіршенням перебігу серцево-судинних захворювань (ССЗ) у більш віддалені терміни спостереження. Вазопресин ефективно взаємодіє з ВНС, ангіотензином II та цитокінами на тлі тривалого системного запалення, проте його вплив після завершення гострої фази потребує більш детального дослідження [23]. Останніми роками були виявлені нові гормони та нейромедіатори, які відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, зокрема активний грелін, що синтезується кардіоміоцитами та має різноманітні кардіопротекторні ефекти. Зниження кардіопротективної активності греліну сприяє активації симпатичного відділу вегетативної



нервової системи, збільшення ймовірності розвитку атеросклерозу, зниження систолічної функції та ремоделювання серцевого м'яза. Це, у поєднанні зі зростанням рівня вазопресину, погіршує клінічний прогноз пацієнтів через спільні патогенетичні механізми [24, 25].

На тлі дисбалансу греліну та лептину у пацієнтів із ІХС та COVID-19 можливо виникнення інсулінорезистентності (ІР), яка створює передумови до розвитку гіперглікемії, незалежно від лікування глюкокортикоїдами [26]. ІР позитивно пов'язана з високою поширеністю субклінічної ІХС та зміненою адаптивною імунною відповіддю у хворих на COVID-19 [27]. Проте ступінь і механізми впливу ІР на подальший перебіг ІХС в Long-COVID періоді вивчені недостатньо.

Існує необхідність щодо подальших досліджень, спрямованих на розробку оптимальних схем лікування ІХС після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді. Перспективним напрямком є застосування комбінованої терапії з використанням нейропротектору фенібуту та екзогенного L-аргініну, який є субстратом для NO-синтази та проявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну активність, є активним регулятором процесів енергозабезпечення та гормонального балансу [28, 29].

Усе вищенаведене свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей, нейровегетативного статусу, структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від перенесеного COVID-19 з метою впровадження патогенетично-обґрунтованих підходів до лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ за темами: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти



кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2018-2023 рр.) та «Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0124U003221, термін виконання 2024-2029 рр.). В межах першої теми здобувачем проведено підбір, клініко-інструментальне обстеження, призначення лікування та динамічне спостереження за пацієнтами. Здобувач є відповідальним виконавцем другої теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностичних та лікувальних підходів у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) шляхом дослідження клінічних особливостей, структурно-функціональних змін серця, вегетативних, тривожно-депресивних, когнітивних розладів, активності маркерів нейрогуморальної, метаболічної дисрегуляції та динаміки під впливом комбінованої фармакотерапії.

Задачі дослідження:

1. Дослідити зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19.
2. Вивчити особливості, частоту та ступінь важкості нейровегетативних порушень у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19.
3. Оцінити рівні інсуліну, активного греліну, вазопресину та ступінь інсулінорезистентності, у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.
4. З'ясувати взаємозв'язки між рівнем гормонально-метаболічних маркерів та структурно-функціональними змінами серця, нейровегетативними порушеннями у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.
5. Вивчити ефективність комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19.



Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II-III функціональний клас після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Предмет дослідження: клінічні особливості, структурно-функціональний стан серця, нейровегетативні порушення, гормонально-метаболічні маркери, лікування L-аргініном та фенібуттом хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.

Методи дослідження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, анкетування та інтерв'ювання; біохімічні – для визначення показників ліпідного та вуглеводного обмінів; інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія – для з'ясування особливостей структурно-функціональних та енергетичних змін серця, добове моніторування ЕКГ за Холтером – для дослідження вегетативних змін міокарда; шкала HADS – для діагностики та встановлення ступеня важкості тривожно-депресивних розладів; Монреальська когнітивна шкала MoCa – для визначення когнітивних розладів; імуноферментне дослідження – для визначення рівней інсуліну, активного греліну, вазопресину; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, кореляційний, регресійний аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів

Отримано нові наукові дані щодо негативних наслідків перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС. Доведено, що у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 спостерігаються достовірні зміни структурно-функціонального та енергетичного стану серця, що підтверджується збільшенням лінійних та об'ємних показників, ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ, частоти реєстрації діастолічної дисфункції ЛШ на тлі підвищення СТЛА, КСТ, зниження глобальної скоротливої функції ЛШ, збільшення розрахункових показників енергетичної вартості роботи серця (УР, ПЕ та ЗТО) та зниження



швидкості відновлення міокарда в Long-COVID періоді. Показано, що наявність перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС асоціюється з підвищеним ризиком виникнення дилатації ЛШ в 5,6 разів, гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів, діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів, збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів, що свідчить про негативні наслідки впливу SARS-CoV-2 на стан кардіального ремоделювання у хворих на ІХС.

Уточнено клінічні та нейровегетативні особливості хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. Встановлено, що у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 спостерігається збільшення частоти та ступеня вираженості тривожно-депресивних, когнітивних порушень, вегетативної дисфункції із підвищенням тону симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС протягом доби, збільшенням співвідношення LF/HF на 24,13% вдень, активацією повільно діючих гуморальних механізмів регуляції на 63,52% в пасивний період, а також перенапруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи з домінуванням активності центральних механізмів регуляції над автономними. Доповнено наукові дані про те, що наявність в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих на ІХС підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази, депресивного синдрому в 1,35 рази, когнітивного дефіциту у 4,94 рази, симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази в денний та в 1,16 рази в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази в активний та 3,75 рази в пасивний періоди. Розширено уявлення щодо наявності широкого спектру кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивної дисфункції та показниками ВСР у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.

Отримано нові наукові дані щодо збільшення концентрації вазопресину на 70,23%, інсуліну на 52,16 %, індексу НОМА на 60,00%,



зниження рівня активного греліну на 45,71% ($p < 0,05$) у хворих на ІХС в Long-COVID періоді. У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19 виявлено широкий спектр кореляційних зв'язків між гормонально-метаболічними маркерами, нейровегетативними порушеннями та параметрами, що характеризують стан кардіального ремоделювання.

У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, доведено ефективність комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту, що супроводжувалось достовірною редукцією ТДР, покращенням когнітивної функції, збільшенням загальної ВСР, зменшенням вегетативного дисбалансу, стрес-індексу в активний та пасивний періоди, а також позитивною динамікою показників, що характеризують структурно-функціональний стан та енергетичну роботу серця.

Практичне значення одержаних результатів. Аргументовано доцільність проведення анкетування за шкалою HADS та MoCA з метою встановлення ступеню вираженості ТДР та когнітивного дефіциту у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19. Рекомендовано визначати рівні інсуліну, активного греліну та вазопресину у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19, як маркерів, асоційованих із кардіальним ремоделюванням та нейровегетативними порушеннями. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 із включенням до базисної терапії фенібуту та екзогенного L-аргініну з метою покращення структурно-функціонального та енергетичного стану серця, ВСР, когнітивного статусу, а також редукції ТДР. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність стаціонарного відділення КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, амбулаторії №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6», амбулаторії №2 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6», кардіологічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна



клінічна лікарня», відділення внутрішніх хвороб №2 КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2», КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці. Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, кафедри внутрішніх хвороб 1, кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри внутрішніх хвороб 3, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача

Дисертація являє собою завершене власне дослідження. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення даних наукової літератури, розроблено план та дизайн проведення дослідження. Аспірантом особисто здійснено підбір пацієнтів, їх анкетування та інтерв'ювання, клініко-інструментальне обстеження, проведено забір крові для лабораторних методів діагностики. Імуноферментний аналіз було проведено в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм ЗДМФУ (директор – д. фарм. н., професор Р.О. Щербина) за безпосередньої участі автора. Дисертант самостійно призначав лікування та проводив контроль його ефективності в динаміці. Здобувачем самостійно створено базу даних, статистично опрацьовано та проаналізовано результати досліджень. Аспірантом самостійно проведено інтерпретацію отриманих результатів, написано та оформлено всі розділи дисертації, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, оформлено список використаних джерел та додатки. Автор особисто підготував наукові матеріали до публікації, виступав на



конференціях з доповідями, забезпечив впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я та навчальний процес кафедр медичних закладів вищої освіти. У публікаціях у співавторстві внесок автора є визначальним. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Ключові положення дисертаційної роботи було представлено та обговорено на науковому симпозиуму з міжнародною участю «Рациональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 2023 р.); 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 2023 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 2023 р.); науково-практичній конференції «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 2023 р.); науковому симпозиуму з міжнародною участю «Рациональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 2024 р.); 84 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 2024 р.); International



scientific-practical conference “Current state and modernization priorities of science, education and society”: (Aarhus, Denmark, 2024 p.); XXV Національному конгрес кардіологів України (м. Київ, 2024 p.); III International Scientific and Practical Conference (Munich, Germany, 2024 p.); XII International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 2024 p.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, інфекційних хвороб, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 12 березня 2025 року.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових праць, з них 3 статті у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародних наукометричних баз SCOPUS / Web of Science, 7 тез доповідей, 4 роботи – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 178 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 14 таблицями, 9 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 182 джерела (з них 21 кирилицею, 161 латиною), та додатків.



РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

1.1 Вплив перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця

Ішемічна хвороба серця є основною причиною смертності та стійкої втрати працездатності в усьому світі. Значний відсоток цього тягаря припадає на країни з низьким і середнім доходом. Це призводить до майже 7 мільйонів смертей і 129 мільйонів випадків стійкої непрацездатності щорічно та є величезним глобальним економічним тягарем [30]. Незважаючи на те, що за останні чотири десятиліття рівень смертності від ІХС знизився, вона спричиняє понад третину всіх летальних випадків серед людей старше 30 років [31]. Згідно з даними державної статистичної звітності в Україні від кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень щоденно помирає понад 1000 її жителів, причому кожні 100 – це особи працездатного віку. У 2020 р. від серцево-судинної патології померло 408163 українців, а загалом за другу декаду ХХІ сторіччя Україна втратила через дану причину майже 4,6 мільйонів своїх мешканців. Навіть на початку третього десятиріччя ІХС продовжує бути провідною причиною смерті в Україні, обумовлюючи більше половини летальних випадків серед всього населення [32].

У березні 2020 року ВООЗ оголосила про початок глобальної пандемії, що була спричинена поширенням вірусу SARS-CoV-2. Зростання захворюваності на COVID-19 призвело не лише до збільшення летальності випадків серед пацієнтів з респіраторною патологією, а й значно погіршило динаміку летальності та прогнозу серед хворих із серцево-



судинною патологією [33]. Спектр кардіоваскулярних ускладнень при COVID-19 включає гостре ураження міокарда, загострення та декомпенсацію вже маніфестованих серцево-судинних захворювань. Окрім того, перенесена коронавірусна хвороба може мати суттєвий вплив на клінічний перебіг ІХС.

Симптоми ССЗ персистують або трансформуються після гострої фази захворювання [34] та найбільш досліджені у термін до чотирьох тижнів після перенесеного COVID-19 (post-acute COVID syndrome). Проява нових або персистування симптомів гострої фази захворювання в терміні від чотирьох до дванадцяти тижнів відповідають визначенню постковідний синдром (Long-COVID) [35].

За даними проспективних та ретроспективних когортних досліджень, у пацієнтів без клінічно виражених серцево-судинних захворювань (ССЗ) через 12 місяців після перенесеної коронавірусної інфекції спостерігається підвищений ризик розвитку ІХС, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності (СН) та тромбоемболічних ускладнень. Це стосується навіть осіб, які не потребували госпіталізації під час гострої фази інфекційного процесу. Встановлено, що ризик кардіоваскулярних ускладнень, асоційованих із COVID-19, не залежить від віку, статі, расової приналежності та наявності супутньої патології [36].

Патологічні зміни в серці при інфекції SARS-CoV-2 обумовлені комплексною взаємодією різних патогенетичних механізмів, зокрема прямою цитотоксичною дією вірусу на кардіоміоцити, імунопатологічними реакціями, запальним ушкодженням ендотелію та розвитком його дисфункції, гіперкоагуляцією із супутнім пригніченням фібринолізу, а також підвищеною активністю симпато-адреналової системи [36, 37]. Сукупність цих факторів сприяє розвитку як запального процесу, так і ішемічного ураження міокарда.



Вплив коронавірусної хвороби COVID-19 на перебіг ІХС може бути пов'язаний з дисбалансом ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) і цитокіновим штормом, спричиненим метаболічними розладами глюколіпідів. АПФ2, як гомолог карбоксипептидази АПФ, є основним активним пептидом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Цей білок локалізований саме в ендотелії, а також у легенях, серці та інших органах. Проникаючи в клітини органів-мішеней, вірус частково руйнує їх та спричиняє пошкодження міокарда через зменшення кровопостачання серцевого м'яза. Глікопротеїн SARS-CoV-2 через спайк-білок (S) з високою афінністю зв'язує АПФ2 людини, що підвищує ризик розвитку запального процесу, ішемії або порушення провідності. Wong C. у своєму дослідженні вказує, що пряма вірусна інфекція кардіоміоцитів, отриманих із плюрипотентних стовбурових клітин людини, викликає активізацію певних білків, насамперед мозкового натрійуретичного пептиду, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 і фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), і тим самим пригнічує еспресію АПФ2. Зниження рівня АПФ2 зміщує баланс РААС до осі ангіотензин II/AT1R, що призводить до прогресування серцевої недостатності та хронічної ішемії міокарда [38, 39, 40].

Однак, найбільш імовірна патофізіологія ураження міокарда, пов'язаного з SARS-CoV-2, базується на феномені, відомому як цитокіновий шторм. Прозапальні цитокіни, які вивільняються вродженими та адаптованими імунними клітинами, призводять до гіперактивних та дисрегульованих імунних відповідей. Ці відповіді є плеiotропними та складними, але можуть включати поляризацію до кардіотропних Т-клітин CD4 та CD8 та пригнічення Т-регуляторних клітин [41]. Залежно від ступеня ураження міокарда віддалені наслідки можуть проявлятися тривалим персистуючим запаленням або розвитком фіброзу [42]. Поширення фіброзу викликає електрофізіологічні порушення, які



сприяють розвитку фібриляції передсердь та шлуночкових аритмій [43]. Пацієнти навіть із субклінічними проявами захворювання мають підвищений ризик розвитку серцевих аритмій *de novo* або погіршення існуючих порушень ритму. Тому, лікування і спостереження за хворими з електрофізіологічними аномаліями після перенесеного COVID-19 може суттєво знизити ризик смертності [44].

Однією з причин негативного впливу COVID-19 на ССС є значне ураження легень. Тривала гіпоксія призводить до надмірного навантаження на міокард, швидкої «втоми» серцевого м'яза, збільшенню ступеня ішемії, що проявляється декомпенсацією ССЗ, а також виникненню нових ускладнень *de novo*, у тому числі застійної серцевої недостатності (СН) [45].

На сьогодні існує обмежена кількість наукових робіт, присвячених більш віддаленим наслідкам COVID-19 у хворих на ІХС. Найбільш часто науковцями у цьому розрізі розглядається патогенетичний механізм взаємозв'язку системного запалення і тромбозу, так званий «імунотромбоз», пов'язаний з підвищенням активації згортання крові системи в розпал COVID-19 та під час спаду його активності. Серед можливих причин відтермінованого ураження міокарда розглядають також наступні теорії: 1) пряме ураження кардіоміоцитів вірусом SARS-CoV-2; 2) пряме пошкодження ендотеліальних клітин та ендотеліїт; 3) непряме ураження від гіперкоагуляції; 4) непряме ушкодження від цитокінового шторму; 5) форма опосередкованого клітинами або антитілами аутоімунітету, що запускається після відповіді хазяїна на вірус у чутливих осіб [46].

Серед прозапальних маркерів велике значення надається підвищеному рівню інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), який є одним із предикторів швидкого погіршення стану при COVID-19, а також може впливати на гострі та віддалені наслідки COVID-19. ІЛ-6 синтезується в локальному



ураженні на початковій стадії запалення, потім переміщується до печінки через кровотік, після чого відбувається швидка індукція широкого спектру білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, амілоїд А, фібриноген, гаптоглобін і α 1-антихімотрипсин. ІЛ-6 також посилює експресію імпортера цинку ZIP14 на гепатоцитах і у такий спосіб індукуює гіпоцинкемію, що спостерігається при запаленні. Коли ІЛ-6 досягає кісткового мозку, він сприяє дозріванню мегакаріоцитів, що призводить до вивільнення тромбоцитів [47]. Наявність спонтанної агрегації тромбоцитів найчастіше відмічають в осіб зі стабільною стенокардією третього функціонального класу, водночас все більше дослідників описують підвищення агрегаційної активності тромбоцитів по мірі збільшення тривалості ІХС. У цієї категрії хворих спостерігаються прояви гіперкоагуляційного синдрому, що характеризуються скороченням активованого часткового тромбопластинового часу, гіперфібриногенемією, підвищенням концентрації факторів згортання крові VII, VIII, XIII, а також детекцією циркулюючих у кровотоці фібрин-мономерних комплексів і продуктів протеолізу фібриногену та фібрину. Додатково виявляється редукція антикоагулянтного потенціалу плазми та пригнічення процесів ендогенного фібринолізу, що свідчить про порушення рівноваги у гемостатичній системі [48, 49]. Інші інтерлейкіни також можуть бути залучені до розвитку серцево-судинних ускладнень при COVID-19 [50, 51]. [52]. Підвищений рівень таких цитокінів як ІЛ-1, ІЛ-16, ІЛ-17, ІЛ-22, інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин- α , можуть сприяти пошкодженню міокарда шляхом індукції ендотеліальної дисфункції, активації тромбоцитів, рекрутування нейтрофілів і розвитку стану гіперкоагуляції [53, 54].

Важливу роль у проникненні SARS-CoV-2 у клітини відіграє холестерин. У пацієнтів з дисліпідемією підвищений вміст системного холестерину може призводити до збільшення кількості рецепторів АПФ2 у



ліпідних рафтах клітин і сприяти проникненню в них SARS-CoV-2 [55]. Зв'язок між порушеннями обміну ліпідів, їх лікуванням і тяжкістю COVID-19 був предметом інтересу в деяких нещодавно опублікованих обсерваційних дослідженнях, які вказують на те, що дисліпідемія асоційована з гіршим прогнозом у пацієнтів з COVID-19 та збільшенням ризику смертності у пацієнтів з COVID-19 на 39% [56].

Гістопатологічні спостереження демонструють, що COVID-19 є мікросудинним та ендотеліальним захворюванням, у якому ендотеліальна дисфункція відіграє фундаментальну роль [57]. Відомо, що ендотелій виконує ключову роль у підтримці тканинного гомеостазу через синтез широкого спектра вазоактивних молекул, які забезпечують високоточну регуляцію динамічної рівноваги між вазодилатаційними та вазоконстрикторними ефектами, стимуляцією та інгібіцією проліферації клітин, протромботичними та антитромботичними властивостями, прооксидантними та антиоксидантними механізмами, активацією та інгібуванням фібринолізу, а також між прозапальними та протизапальними реакціями, що відображає складність і багатогранність його функціональної активності [58]. Прямий або опосередкований механізм після інфікування SARS-CoV-2 і подальший ендотеліт та/або ендотеліопатія викликає численні випадки ендотеліальної дисфункції, що включає зміну судинного тонуусу, окислювальний стрес, запалення/адгезію лейкоцитів, дисфункцію мітохондрій, цитокіновий шторм і коагулопатію [59].

Смертність хворих на COVID-19 збільшують супутні захворювання серцево-судинної системи, зокрема ІХС, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність [60]. COVID-19 також є важливим фактором ризику розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ). Негативний вплив коронавірусної інфекції на атеросклеротичну бляшку призводить до пошкодження цілісності її покришки, вазоконстрикції та тромбозу, що



призводить до атеротромботичних ускладнень та розвитку ІМ [61]. Дані багатоцентрового мета-дослідження підтверджують, що пацієнти з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), які були зареєстровані під час першої хвилі COVID-19, мали більший час ішемії та вищий рівень побічних ефектів від лікарських засобів [62, 63]. Окрім того розвиток ІМ може бути обумовлений вазоспазмом епікардіальних артерій та мікрovasкулярною дисфункцією при COVID-19 [61].

Отже, пацієнти із ССЗ становлять групу ризику тяжкого перебігу COVID-19 та високого рівня смертності, а також загострення раніше стабільного перебігу ІХС. Наявність ІХС, факторів серцево-судинного ризику та літній вік пов'язані з високим ризиком смертності від COVID-19. ІХС в анамнезі асоційована з несприятливими клінічними наслідками та ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [64]. На сьогодні переважна кількість наукових робіт присвячена ураженню ССС саме в гострий період COVID-19, водночас число публікацій, які висвітлюють ускладнення в постковідному періоді захворювання, залишається обмеженим [40]. Зважаючи на зростаючу кількість пацієнтів, що страждають на ІХС, а також негативний вірус-індукований вплив коронавірусної інфекції COVID-19 на стан міокарда у цієї групи хворих, актуальним залишається дослідження більш віддалених кардіоваскулярних наслідків, що можуть розвиватись у хворих на ІХС через 12 і більше тижнів після завершення гострого інфекційного періоду.

1.2 Особливості кардіального ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

COVID-19 викликає численні серцево-судинні ускладнення, такі як міокардит, гостре ураження міокарда, спричинена стресом кардіоміопатія,



кардіогенний шок, аритмії та, згодом, призводить до формування серцевої недостатності *de novo*. Пацієнти з COVID-19 мають вищий ризик розвитку ІХС та тромбоемболічних ускладнень як в гострій фазі, так і в віддалений період, а отже потребують динамічного спостереження з метою попередження ризику розвитку фатальних та нефатальних ускладнень [65]. У дослідженні Marc R Dweck та співавт. доведено, що наявність ІХС, серцевої недостатності та клапаної патології призводить до значного підвищення частоти виявлення відхилень при ехокардіоскопії [66]. Найбільш частими знахідками були дилатації та гіпертрофії ЛШ, дилатації ПШ, а також підвищення тиску в ЛА у пацієнтів з ІХС на тлі коронавірусної інфекції в гострій період. Їх розвиток пов'язують з протромботичним запальним станом, що відображається у підвищених рівнях D-димеру та СРБ. [67]. У своєму дослідженні Fox and Vander Heide зазначають, що саме гіпоксія та мікросудинне легенеve пошкодження можуть призвести до стресового ураження правих відділів серця та некрозу кардіоміоцитів [68].

Саме тому ехокардіоскопія залишається провідним методом обстеження кардіоваскулярних ускладнень у гемодинамічно стабільних пацієнтів, що перенесли COVID-19, задля ранньої діагностики можливого міокардиту, синдрому Такоцубо, інфаркту міокарда, перикардіального випоту тощо. Двовимірна ехокардіографія зі спекл-трекінгом допомагає точніше оцінити функцію міокарда та виявити субклінічні серцеві функціональні порушення раніше, ніж звичайна ехокардіографія, яка може вимірювати глобальний поздовжній стрейн ЛШ, поздовжній стрейн ПШ та *free-wall* стрейн ПШ [69]. У ретроспективному дослідженні Yuman Li було виявлено, що саме поздовжній стрейн ПШ точніше прогнозує смертність пацієнтів із COVID-19, що обумовлює потенційну цінність данного методу для стратифікації ризику ускладнень при COVID-19 [70].



У пацієнтів, що перенесли COVID-19, частіше визначалось підвищення тиску в ЛА [71]. Цей стан може бути наслідком кількох причин, включаючи збільшення серцевого викиду, підвищений тиск заклинювання легеневої артерії при захворюванні лівого шлуночка або структурні зміни в малих легневих артеріях через захворювання легневих судин [72]. Патогенез легеневої гіпертензії недостатньо вивчений, але вважається, що він включає дисбаланс між проліферацією судинних клітин і апоптозом, збільшенням клітинного запалення, надмірною вазоконстрикцією та тромбозом *in situ*. Ці фактори разом сприяють звуженню просвіту легеневої артеріоли, що призводить до підвищення опору легневих судин та тиску в ЛА [73]. Не встановлено статистично значущої різниці впливу механічної вентиляції, медикаментозної терапії та ранньої оксигенотерапії на розвиток легеневої гіпертензії у пацієнтів з COVID-19, проте саме підвищення тиску в ЛА збільшувало у 2,5% ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) під час знаходження на стаціонарному лікуванні. Протромботичні ефекти пов'язані із сепсисом, коагулопатією та дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові [74].

В гострий період коронавірусної хвороби відмічається зниження фракції викиду ЛШ, що пояснюється фізіологічною відповіддю ЛШ на стрес та зростаюче навантаження на міокард. Патофізіологічні зміни ФВ ЛШ пов'язують з бівентрикулярною дисфункцією, що виникає на тлі стрімко прогресуючої гіпоксії, ДВС-синдрому та гіперкоагуляції, а також підвищення супротиву легневих судин. Іншою причиною гіпердинамічних змін ФВ є зниження переднавантаження через гіповолемію, що викликана вірусною інтоксикацією, прийомом медикаментів, механічною вентиляцією легень, а також тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії. Відновлення ФВ ЛШ після закінчення гострого періоду потребує подальшого дослідження [75].



Отже, на сьогодні існує обмежена кількість робіт, що присвячені кардіальному ремоделюванню саме у Long-COVID періоді, особливо у пацієнтів з вже наявною ІХС, а отже, проблематика залишається актуальною для подальшого вивчення.

На сьогодні продовжується вивчення патофізіологічних механізмів порушення вегетативної нервової системи у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. У дослідженні Ertuğrul Kurtoğlu встановлено, що SARS-CoV-2 здатний уражати ретикулярну формацію стовбурових структур мозку, що призводить до змін функціонування мозкових центрів і підвищення центральних симпатичних потенціалів. Це може негативно впливати на автономну регуляцію серцевої діяльності та порушувати внутрішньосерцеву гемодинаміку. Крім того, SARS-CoV-2 може інфікувати та руйнувати позасерцеві постгангліонарні нейрони симпатичної нервової системи через токсин-опосередковані або імунні механізми, що сприяє додатковому посиленню симпатичної активності серця [76]. SARS CoV-2 може потрапити в центральну нервову систему кількома механізмами, такими як інвазія через ольфакторний епітелій, зв'язаний із синапсами шлях від кінцевих нервових закінчень і через гематоенцефалічний бар'єр через пошкодження ендотелію мозкових судин [77, 78, 79].

Тому доцільним у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 вивчення стану ВНС. При цьому дослідження параметрів варіабельності серцевого ритму є визнаним, простим у застосуванні, неінвазивним та об'єктивним методом оцінки функціонального стану ВНС. Оцінювання показників ВСР широко використовується впродовж десятиліть для кількісного визначення ризику при широкому спектрі кардіологічних та інших захворюваннях. Параметри ВСР у часовій області характеризують ступінь мінливості тривалості інтервалів між послідовними серцевими скороченнями. До таких



показників належать стандартне відхилення нормальних до нормальних (NN) інтервалів (SDNN), середнє квадратичне відхилення послідовних інтервалів RR (rMSSD) та відсоток послідовних інтервалів RR (pNN50). Частотні показники ВСП включають аналіз низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) компонент спектра. HF, SDNN, rMSSD та pNN50 розглядаються як маркери парасимпатичної активності, тоді як LF є основним показником симпатичної активності, широко визнаним як ключовий параметр для її оцінки. Співвідношення LF/HF трактується як інтегральний показник балансу між симпатичним та парасимпатичним тонусом. [80].

В гострому періоді COVID-19 симпатична активація призводить до вивільнення запальних цитокінів, і щоб урівноважити цю відповідь, вагусний протизапальний рефлекс призводить до протизапальної відповіді. Вегетативний баланс необхідний для належної та збалансованої відповіді на наявну інфекцію, а також має вирішальне значення для підтримки гомеостазу організму. Ця сильна гіперімунна реакція врівноважується компенсаторною протизапальною реакцією, яка модулюється вагусно-холінергічним шляхом [81]. Ураження ВНС може призводити до дисфункції життєво важливих органів, у тому числі серцево-судинної системи, тим самим суттєво впливати на наслідки у пацієнтів з COVID-19. Так, в гострій період у пацієнтів з COVID-19 встановлено значне підвищення параметру LF на тлі зниження HF порівняно зі здоровими пацієнтами, що відповідає симпато-парасимпатичному дисбалансу. Окрім того, характерним для пацієнтів з коронавірусною інфекцією є суттєве зниження середнього квадрату послідовних різниць інтервалів RR (rMSSD), а також стандартного відхилення інтервалів NN (SDNN) [82].

Дослідження ВСП при COVID-19 проводили як серед госпіталізованих пацієнтів, так і в амбулаторних умовах [83, 84]. Окремі автори вказують на збереження автономної дисфункції після завершення



гострого періоду, проте вони мають свої обмеження і не враховують наявність коморбідних станів, що потребує подальшого дослідження [85, 86]. Kaliyaragumal et al. встановили, що частотні параметри ВСР, були достовірно знижені, а rMSSD підвищений у хворих з COVID-19 [87]. У дослідженні Нетяженка В.З. та співавт. поряд зі зниженням загальної ВСР, виявлено нижчі показники, що характеризують активність парасимпатичного (rMSSD, pNN50 та HF) на тлі підвищення симпатичного (LF) відділу ВНС у хворих на COVID-19, а також при поєднанні ІХС з COVID-19 [88]. Проте на сьогодні наукові дані, що стосуються параметрів ВСР у хворих з ІХС при поєднанні з COVID-19 є досить нечисленими. Потребують подальшого уточнення зміни ВСР у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19.

Отже, актуальним є дослідження впливу перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на особливості кардіального ремоделювання, стан систолічної, діастолічної функції серця та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з метою оптимізації тактики ведення таких пацієнтів.

1.3 Гормонально-метаболічні, тривожно-депресивні та когнітивні розлади у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

Відомо, що COVID-19 в основному характеризується інфекцією дихальних шляхів, проте гострий респіраторний синдром, викликаний SARS-CoV-2, вражає й інші типи клітин і часто призводить до позалегенових ускладнень. Наприклад, ангіотензинперетворюючий фермент 2 та інші рецептори входу для SARS-CoV-2 можуть експресуватися на острівцевих клітинах підшлункової залози, а ендокринні клітини, диференційовані з плюрипотентних стовбурових клітин людини, сприйнятливі до інфекції [89, 90, 91]. Nalini Govender у своєму дослідженні



вказує, що інсулінорезистентність була причиною збільшення летальності під час першої хвилі пандемії COVID-19 [90].

Інсулінорезистентність визначається як патологічний стан, що характеризується зниженням чутливості периферичних тканин до фізіологічної дії інсуліну. Це обмежує здатність підшлункової залози компенсаторно синтезувати й секретувати достатній обсяг інсуліну, необхідного для підтримання гомеостазу глюкози. Як відомо, інсулін — гормон, що синтезується β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, є ключовим регулятором транспорту глюкози в м'язову, жирову тканину та печінку. Дисфункція інсулінової сигналізації спричиняє порушення метаболізму вуглеводів, що може зумовити розвиток цукрового діабету (ЦД) й серцево-судинної патології [92, 93]. За сучасними епідеміологічними даними, близько 46,5% дорослого населення світу мають ознаки ІР, з найвищим рівнем поширеності в Лівані (44,6%) та Таїланді (39,1%), тоді як найнижчий показник зареєстровано в країнах Європи (15,5%).

На сьогодні існує обмежена кількість досліджень, які присвячені гіперглікемії та ЦД при вірусних респіраторних захворюваннях. Незважаючи на визнання зв'язку між гіперглікемією та COVID-19, патофізіологічні механізми, які лежать в основі порушень вуглеводного обміну залишаються невизначеними [94]. Припускають широкий спектр механізмів, таких як пряме інфікування острівців Лангерганса з ураженням бета-клітин, а також системне запалення, що призводить до ІР. Встановлено, що прикріплення коронавірусу до клітин-хазяїв відбувається за допомогою ферменту дипептидилпептидази-4, що модулює дію гормону інсуліну, а також має визначну роль у вуглеводному обміні та знижує рівень глюкагоноподібного пептиду 1 [95, 96].

При COVID-19 гіперглікемія та ІР також можуть бути наслідком гіперпродукції контрінсулярних гормонів, а саме глюкагону, глюко- та



мінералокортикоїдів, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів, що притаманні «цитокіновому шторму» [97]. Їх вплив на інсулінзалежні тканини сприяє зниженню поглинання глюкози в м'язах, посиленню ліполізу та глюконеогенезу.

Застосування глюкокортикоїдів істотно знижує смертність у пацієнтів з важкою інфекцією COVID-19, які потребують кисневої або інвазивної штучної вентиляції легень, водночас може провокувати гіперглікемію, індукуючи IP та дисфункцію бета-клітин. Використання дексаметазону при тяжкій інфекції SARS-CoV-2 посилює як захворюваність, так і тяжкість гіперглікемії при COVID-19, особливо в гострий період [98]. Системне запалення та окислювальний стрес погіршують активність інсуліну з подальшою IP, що стає прямою причиною гіперглікемії та розвитку вторинного ЦД [99]. Гіперінсулінемія в інсулінорезистентних станах може активувати шляхи запалення через посилене утворення прогресивних глікованих кінцевих продуктів, активних форм кисню (ROS) і підвищений рівень циркулюючих вільних жирних кислот. Збільшення ROS і вільних жирних кислот активує сигнальний шлях ядерного фактора каппа В (NF- κ B), який стимулює продукцію прозапальних цитокінів, включаючи TNF- α та IL-6. TNF- α , шляхом активації шляху кінцевої кінази (c-Jun N-terminal kinases), зменшує стимульовану інсуліном активацію PI3K/Akt/NO в ендотеліальних клітинах і сприяє розвитку атеросклеротичних уражень. Крім того, TNF- α стимулює експресію запальних білків, таких як С-реактивний білок, важливий маркер судинного запалення, та IL-6. Інсулінорезистентні стани демонструють порушення опосередкованої інсуліном вазодилатації, а також ендотеліальної дисфункції. При ЦД 2 типу стимульований інсуліном шлях PI3K/NO вибірково порушується, а компенсаторна гіперінсулінемія запускає шлях протеїнкіназ, що активуються мітогенами (MAPK), що призводить до посилення вазоконстрикції, прозапалення, збільшення



затримки натрію та води та підвищення артеріального тиску. IP також характеризується наявністю вільних жирних кислот і глікованих кінцевих продуктів, які мають прозапальну природу. Гіперглікемія та IP підтримують проліферацію вірусу в моноцитах людини, стимулюють гліколіз та вивільнення прозапальних цитокінів. Отже, глюкотоксичність і ліпотоксичність, пов'язані з резистентністю до інсуліну, викликають прозапальне середовище, що порушує судинну та ендотеліальну функцію та сприяє розвитку й прогресуванню атеросклерозу та ІХС [100].

Наявна гіперглікемія, IP та ЦД можуть ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність, водночас вони є вагомими факторами ризику при ІХС. Проте залишається невизначеним вплив IP та порушень глікемічного обміну на перебіг ІХС у пацієнтів після перенесеного COVID-19, що обумовлює актуальність визначення рівня інсуліну та глюкози як прогностичних біомаркерів для даної категорії пацієнтів.

Важливим для розуміння дисметаболических порушень у пацієнтів з ІХС вважається впровадження новітніх нейромедіаторів та гормонів, одним з яких є активний грелін. Грелін стимулює секрецію гормону росту, чинить анаболічну дію, регулює харчову поведінку шляхом посилення апетиту, а також модулює вуглеводний метаболізм, впливаючи на чутливість до інсуліну. Як пептид із подвійною ендокринною та кардіоактивною природою, грелін синтезується не лише клітинами шлунково-кишкового тракту, але й кардіоміоцитами, де він проявляє кардіопротекторні властивості, зокрема покращує функціонування лівого шлуночка при ішемічно-реперфузійних пошкодженнях [101]. Встановлено, що грелін відіграє роль у підтримці енергетичного гомеостазу та запобіганні розвитку апоптозу кардіоміоцитів через активацію PI3K/Akt-шляху. Грелін також здатний зменшувати експресію TNF- α , індуковане хемотаксичне виробництво цитокінів і адгезію мононуклеарних



клітин у ендотеліальних клітинах судин людини. Крім того, грелін експресується в моноцитах і Т-лімфоцитах людини паралельно з секреторним рецептором гормону росту, активація якого знижує експресію прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 β [102]. Незважаючи на відсутність очевидних клінічних доказів терапевтичного впливу греліну на COVID-19 і пов'язаних з ним ускладнень, доклінічні дослідження показали, що грелін здатний полегшити тяжкість гострого ураження легень шляхом зменшення накопичення рідини в легенях, гіпоксемії та цитокінів [103].

Дисбаланс у системі грелін-лептин, особливо в осіб, що перенесли COVID-19, спричиняє порушення метаболічного статусу, включаючи гіперфагію, підвищення маси тіла та гіпертригліцеридемію. Такі зміни зумовлюють прогресування атерогенезу та підвищують ризик серцево-судинних ускладнень, відображаючи складний взаємозв'язок між нейроендокринною дисрегуляцією та метаболічними зрушеннями [104].

Грелін регулює багато функцій нейро-імуно-ендокринної осі, і в результаті інтеграції між греліном, гормонами та іншими головними сигналами нейрони гіпокампу змінюють свою синаптичну пластичність і нейрогенез, щоб сприяти просторовому навчанню та пам'яті. Докази свідчать про те, що SARS-CoV-2 також інфікує нервові клітини, що є причиною потенційного прямого впливу на функцію ЦНС. Патогенний вплив на функції мозку може включати дисрегуляцію імунної системи в результаті нейроендокринної взаємодії з декількома імунними/запальними медіаторами. Отже, важливо визначити нейроендокринні взаємодії з імунними та запальними молекулами, які викликають нейрозапалення [105, 106].

За останні роки були виявлені нові шляхи впливу греліну на організм людини. Грелін відіграє роль координатора поведінкової відповіді організму на стрес і впливає на стан лімбічної системи. У досліджах на



мишах було доведено, що хронічний стрес призводить до підвищення вмісту греліну в організмі. І навпаки, підвищення вмісту греліну призводить до зменшення проявів депресії і занепокоєння [107].

Під час коронавірусної хвороби COVID-19 системні порушення можуть прогресувати внаслідок цитокинового шторму, який призводить до дисрегуляції осмолярності плазми внаслідок вивільнення великої кількості прозапальних цитокінів та нейрогормональних розладів. Аргінін вазопресин — нейрогормон пептидної природи, який синтезується нейросекреторними великоклітинними ядрами гіпоталамуса та бере участь у регуляції осмотичної системи, вмісту води в організмі, кров'яного тиску та об'єму плазми, які особливо сильно страждають при COVID-19 і пов'язані з негативними клінічними наслідками [108, 109]. Було виявлено, що фізіологічна реакція внаслідок лихоманки, болю, гіповолемії, дегідратації та психологічного стресу характеризується активацією вивільнення вазопресину для врівноваження високої в'язкості крові у пацієнтів з COVID-19. Крім того, активовані імунні клітини, головним чином Т- і В-лімфоцити, і вивільнені прозапальні цитокіни стимулюють вивільнення вазопресину з імунних клітин. Антагоністи рецепторів вазопресину мають противірусну та протизапальну дію, яка може пригнічувати індуковану вазопресином гіпонатріємію та вивільнення прозапальних цитокінів під час гострого періоду COVID-19 [108]. Свій нейрофізіологічний вплив вазопресин реалізує через три типи рецепторів, які називаються рецепторами V1A, V1B і V2 (V1AR, V1BR і V2R відповідно). Вазопресин виконує широкий спектр фізіологічних функцій, що включають підтримку гомеостазу рідини в організмі, кардіопротективну дію, вплив на соціальну та стресову поведінку. Крім того, встановлена його роль в підтриманні гомеостазу глюкози через периферичні ефекти. Доведено, що вазопресин стимулює печінковий гліюконеогенез і глікогеноліз через активацію V1AR-рецепторів і секрецію



глюкагону або інсуліну через активацію V1BR-рецепторів підшлункової залози [110].

Отже, залишається актуальним дослідження ролі інсуліну, вазопресину та греліну у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 з метою профілактики та прогнозування ускладнень пов'язаних як з серцево-судинною, ендокринною, так і центральною нервовою системами.

Одними з характерних ознак коронавірусної хвороби є тривожно-депресивні та нейрокогнітивні порушення. Спалах пандемії, соціальна ізоляція, карантини та невпевненість у майбутньому можна розглядати як сильні стресори, що дисфункціонально впливають на психічне здоров'я людини. Численні дослідження вказують, що пацієнти з COVID-19 частіше, ніж звичайна популяція, страждають від різноманітних психічних розладів, що включають депресію, тривожні розлади, гострий стресовий розлад та безсоння [111]. Ці симптоми також зберігаються у постковідному періоді у близько 30% хворих. Інфекція SARS-CoV-2 та психологічні стресори, пов'язані з пандемією, можуть викликати хронічні запальні процеси в організмі з підвищеним рівнем маркерів запалення, що сприяє посиленню нейродегенеративних процесів. Припускають, що нейрозапалення та асоційовані з ним зміни центральної нервової системи можуть сприяти етіопатогенезу тривожно-депресивних розладів [112].

Провідну адаптивну роль в підтримці гомеостазу організму відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь. Вона формує фізіологічну відповідь на стресові стимули, як фізичні, так і психічні. В результаті активації вісі ГГН стимулюється симпатична нервова система з виділенням кортизолу та адреналіну. У разі тривалої стресової ситуації або порушення функціонування системи зворотного зв'язку виникає хронічний стрес [113]. Хронічний стрес, зі свого боку, є одним із найсильніших інгібіторів нейрогенезу, що призводить до зменшення проліферації нейрональних стовбурових клітин і виживання нових нервових клітин у зубчастій звивині



гіпокампу. В результаті стресової стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі відбувається збільшення кількості глюкокортикостероїдів, що негативно впливають на нейрогенез, і посилення експресії їх рецепторів на гіпокампі. Секреція гормонів стресу потенціюється прозапальними факторами, включаючи IL-1 [114]. Крім того, довготривала активація вісі ГГН викликає приплив іонів кальцію до нейронів гіпокампа, що призводить до їх апоптозу. Відбуваються структурно-функціональні зміни гіпокампу та зменшення його об'єму внаслідок нейротоксичної дії гіперкортизолемії. Гіперкортизолемія з надмірною вегетативною активацією негативно впливає на організм, викликаючи імуносупресію, підвищення артеріального тиску, рівня холестерину та дисфункцію вироблення статевих гормонів [115].

У хворих з тривогою та депресією виявляється наявність системного запалення та активація імунної системи як на периферії, так і в ЦНС. Спостерігається зниження реакції профілювання Т-лімфоцитів і надмірна активація неспецифічної запальної відповіді та порушення механізмів запальної відповіді гострої фази. Це призводить до посилення окислювального стресу та перекисного окислення ліпідів, а також зниження активності антиоксидантних ферментів із збільшенням утворення активних форм кисню [116]. Тривалі та важкі тривожно-депресивні стани можуть супроводжуватися підвищенням у плазмі крові рівня прозапальних цитокінів IL-1, IL-2, розчинного рецептора IL-2, TNF- α , IL-8 IL-18 та інтерферону- γ , концентрації білків гострої фази (альбуміну, трансферину), а також IL-10 та IL-12 [117].

Підвищення маркерів запалення через порушення гематоенцефалічного бар'єру сприяє розвитку нейропсихіатричних ускладнень, що включають нейрокогнітивні розлади через зміни нейротрансмісії гамма-аміномасляної кислоти [118]. Серед останніх найчастіше у пацієнтів, що перенесли COVID-19, визначаються



погіршення короткотривалої пам'яті, складнощі з виконанням простих завдань, значне уповільнення мислення та моторики. Особливу групу ризику складають пацієнти у віці від 70 років та старше, серед яких спостерігалось значне збільшення випадків розвитку хвороби Альцгеймера на тлі перенесеної коронавірусної хвороби, незалежно від ступеню її тяжкості [119].

Отже, наявні на сьогодні дані свідчать про значний вплив SARS-COV-2 вірусу на стан гормонально-метаболічних та нейрокогнітивних змін на тлі перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. Однак, потребує уточнення особливості взаємозв'язку маркерів глікемічного та нейрогуморального обмінів з наявністю та ступенем вираженості тривожно-депресивних і когнітивних розладів у пацієнтів з ІХС у Long-COVID-19 періоді.

1.4 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

Менеджмент пацієнтів із COVID-19, включаючи фундаментальні клінічні параметри ідентифікацію випадку, стратегію госпіталізації відповідно до клініко-патофізіологічних критеріїв, стратифікацію груп ризику щодо ймовірності розвитку критичних ускладнень, а також принципи неспецифічної терапії систематизовано та регламентовано відповідно до державних стандартів медичної та фармацевтичної допомоги, ратифікованих Міністерством охорони здоров'я України.

На основі емпірично підтверджених даних у Протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» представлено консолідовані рекомендації щодо персоніфікованого застосування противірусних і імуномодулюючих засобів, підтримувальної терапії для різних вікових категорій пацієнтів, алгоритмів використання



моноклональних антитіл, принципів антикоагулянтної терапії, ранніх методів інтенсивної терапії при тяжкій гострій респіраторній інфекції. Також визначено підходи до антибактеріального лікування бактеріальних ко-інфекцій, що ускладнюють перебіг COVID-19, протоколів ведення пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом та гіпоксемічною дихальною недостатністю, заходів щодо терапії сепсису та септичного шоку. Окрему увагу приділено застосуванню реконвалесцентної плазми з високими титрами нейтралізуючих антитіл IgG проти SARS-CoV-2, а також діагностично-лікувальним підходам до мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків із COVID-19 [120]. У рандомізованому контрольованому дослідженні Claudia Espinoza-Bravo встановила, що функціональні та аеробні програми телереабілітації в поєднанні з дихальними техніками призводили до полегшення тривалих симптомів COVID і супроводжувались як покращенням якості життя, так і редукцією симптомів стресу. Проте важливо, що реабілітація за допомогою фізичних вправ повинна проводитися в клінічних умовах під безпосереднім наглядом лікаря для забезпечення безпеки пацієнтів [122]. Симптоми серцево-судинної дисавтономії виникають внаслідок дисфункції вегетативної нервової системи. Найбільш поширеним типом є синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS). Лікування симптомів кардіоваскулярних проявів Long-COVID може включати носіння компресійних панчох, адекватну гідратацію та збільшення фізичної активності. Фармакологічна терапія також має застосовуватися таргетно, відповідно до клінічних проявів. Наприклад, для зменшення тахікардії та покращення фізичних навантажень або ортостатичної непереносимості можна використовувати бета-блокатори [122]. Повідомлялося також, що β -блокатори, такі як пропранолол, метопролол і лабеталол, ефективні в лікуванні симпатичного шторму шляхом пом'якшення вегетативної дисрегуляції та симпатичних заклинювань у



пацієнтів з ушкодженням таламуса. Симпатичний шторм виникає внаслідок підвищення активності симпатичної нервової системи на тлі зниження функції парасимпатичної нервової системи внаслідок ушкодження головного мозку під час гіпоксії. Тяжкість ураження мозку корелює з рівнем симпатичної активації. Це означає, що раннє застосування β -блокаторів при COVID-19 може послабити розвиток симпатичного шторму та позитивно вплинути на прогноз цих пацієнтів [123, 124].

Проте лікування Long-COVID-19 синдрому залишається предметом дискусій, адже потребує мультисистемного підходу до вирішення окремих клінічних станів, що лишились після гострого періоду та розвинулись протягом періоду реконвалесценції внаслідок опосередкованого вірус-індукованого ураження. На сьогодні немає вичерпних експертних рекомендацій і є лише обмежені дані з клінічних досліджень щодо фармакотерапії супутньої ІХС під час гострого періоду COVID-19. Існуючі публікації щодо ураження міокарда, пов'язаного з впливом SARS-CoV-2, мають ряд обмежень, і включають лише ретроспективні звіти про окремі клінічні випадки [125]. В мета-аналізі Marco Loffi зазначає, під час госпіталізації хворі на ІХС мали нижчу ЧСС і PaO_2 порівняно з пацієнтами без супутніх кардіоваскулярних захворювань та більш часто потребували додаткової оксигенотерапії та ШВЛ. З метою медикаментозної підтримки пацієнти з ІХС частіше отримували інгібітори АПФ, β -блокатори та стандартну антитромбоцитарну терапію. Крім того, пацієнти в групі ІХС рідше отримували дарунавір/ритонавір, левофлоксацин і гідроксихлорохін, тоді як частіше призначались лопінавір/ритонавір та інші антибіотики [126]. В якості антитромбоцитарної терапії рекомендовано продовжувати прийом аспірину, незважаючи на те, що ряд досліджень розглядають прийом нестероїдних протизапальних препаратів, як додатковий фактор ризику розвитку судинних ускладнень, особливо під час гострого періоду. Існують також суперечливі данні, щодо продовження прийому статинів на тлі



коронавірусної хвороби для пацієнтів з ІХС, адже протягом гострого періоду були зафіксовані випадки важкого рабдоміолізу та гострої печінкової недостатності на тлі як вірусної інтоксикації, так і прийому протівірусних препаратів. В таких випадках пацієнтам було рекомендовано повністю припинити прийом статинів [127].

Відповідно до рекомендацій ESC 2024 року модифікація способу життя та факторів ризику у поєднанні з медикаментами, що впливають на перебіг хвороби, та антиангінальними препаратами є основою лікування хронічного коронарного синдрому. На сьогодні не існує достовірних досліджень та клінічних настанов щодо особливостей терапії ІХС у пацієнтів в Long-COVID періоді. Профілактика коронарних ішемічних подій ґрунтується на зниженні ризику оклюзії коронарних артерій і, як наслідок, ГКС. Вона передбачає застосування антитромботичних, ліпідознижувальних засобів, інгібіторів РААС, протизапальних та метаболічних ліків [128].

Так, першою лінією терапії ІХС залишається використання бета-блокаторів та антагоністи кальцію. Дослідження Emmanuel Sorbets підтверджують однозначні переваги цих препаратів при хронічній серцевій недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та при гострому ІМ. Як самостійно один від одного, так і комбінована терапію бета-блокаторами з антагоністами кальцію зменшують загальну смертність, частоту аритмічних, ішемічних ускладнень, а також попереджують ремоделювання міокарда ЛШ у пацієнтів зі стабільною стенокардією у довготривалій перспективі [129]. В якості профілактики тромботичних ускладнень все більше уваги приділяється комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю. Використання саме подвійної терапії значно знижує ризик ІМ, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії, особливо у літніх людей, які поряд з ІХС мають коморбідні захворювання нирок. Серед недоліків проте залишається великою кількістю ускладнень



пов'язаних з кровотечами на тлі прийому антитромботичних препаратів. Ця проблема могла бути вирішена раннім стентуванням зі встановленням сава-фільтрів для хворих високого ризику, проте процедура залишається дороговартісною для великої когорти хворих, а показання до її проведення в якості профілактичного заходу предмет дискусій, що тривають і донині [130]. Терапія статинами пов'язана зі зменшенням частоти ІМ та смерті від усіх причин у всьому спектрі ІХС, однак абсолютна користь від лікування напряму пропорційна тягарю ІХС. Ефект статинотерапії при цьому залежить не лише від регулярності та тривалості прийому ліків, а також від попереднього способу життя, фізичної активності, соціально-економічного статусу та освіти пацієнта. Зазначається, що найбільш схильними до терапії були пацієнти, що мали найнижчий ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень. Проте порівняно з плацебо, прийом статинів асоціювався зі значним зниженням кількості ішемічних ускладнень, більш повільним прогресуванням атеросклерозу без дестабілізації бляшки, що безумовно відповідає позитивному прогнозу для пацієнтів з ІХС [131]. У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця інгібітори РААС та АПФ зменшували кількість серцево-судинні подій та загальну смертність порівняно з плацебо. Відмічається також асоціація прийому даної групи препаратів зі зменшенням частоти та ступеню ремоделювання міокарда, діастолічної дисфункції ЛШ, а також більш високою фракцією викида ЛШ у пацієнтів порівняно з групою, що отримувала плацебо-терапію. Даний ефект пояснюється тим, що окрім редукції ішемії коронарних судин, і інгібітори РААС і іАПФ мають нормотензивний, нефропротективний ефекти і не впливають на метаболічний обмін, завдяки чому широко застосовуються у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу [132].

З метою покращення клінічної симптоматики, редукції нейровегетативних проявів, а також профілактики ускладнень викликаних



обома патологічними станами, перспективним є впровадження до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту.

L-аргінін є субстратом, який використовується для виробництва NO за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). Останній є основним фактором релаксації ендотелію, він здатний посилювати вазодилатацію та знижувати артеріальний тиск. Ідентифіковано три ізоформи NOS; два з них (ендотеліальний і нейрональний) експресуються конститутивно, тоді як третя ізоформа є індукцибельною і головним чином бере участь у запальній та імунній відповіді. У реакції, що здійснюється NOS, електрони переносяться на гем у N-кінцевому домені. Електрони беруться з нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ) за допомогою флавінаденіндинуклеотиду в C-кінцевому домені редуктази. Коли електрони переносяться до N-кінцевого оксигеназного домену, NO та цитрулін утворюються шляхом окислення L-аргініну. Тому для належного функціонування NOS необхідна достатня кількість L-аргініну, доступного для цієї реакції, а також НАДФ, глутатіон, тетрагідробіоптерин і кисень. Встановлено, що дефіцит оксиду нітрату посилює перекисне окислення ліпідів, що в свою чергу сприяє нейродегенерції клітин головного мозку, що проявляється погіршенням основних когнітивних функцій. Вважається, що одну з провідних ролей в формуванні довготривалої пам'яті відіграє ГАМК. L-аргінін, завдяки стимуляції NOS, призводить до збільшення концентрації глутамату, який є основним субстратом для синтезу ГАМК, а також посилює чутливість ГАМК-рецепторів типу А та В [133]. Також встановлено, що дефіцит L-аргініну пригнічує передачу сигналів T-клітинних рецепторів, що зрештою призводить до дисфункції T-клітин і збільшує утворення активних форм кисню (АФК), тим самим загострюючи запалення. Дослідження *in vitro* підтвердили, що L-аргінін може відновлювати функцію T-клітин та чинити імунну дію при гострих інфекційних процесах [134]. Ряд клінічних досліджень вказують, що



додавання екзогенного L-аргініну у хворих з ІХС знижує кількість епізодів шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, призводить до зменшення загальної тривалості депресії сегмента ST за добу, тривалості її максимального епізоду і максимальної глибини депресії сегмента ST. Також на тлі терапії L-аргініном спостерігалось підвищення загальної активності вегетативної нервової системи (SDNNi) та нормалізація симпатопарасимпатичного балансу (LF/HF співвідношення) у денний та нічний періоди [135]. За результатами аналізу Шумакова В.О. було встановлено, що прийом екзогенного L-аргініну призводить до індукованого ацетилхоліном збільшення кровотоку у пацієнтів із гіперхолестеринемією, пригнічує окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і покращує ендотелійзалежну вазодилатацію передпліччя у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Також відмічалось зменшення проявів внутрішньосудинного пристінкового запалення на тлі редукції прозапальної активності імунної системи і зниження рівня С-реактивного протеїну, завдяки чому вдавалось знизити ризик дестабілізації атеросклеротичних бляшок у хворих на ІХС [136]. У дослідженні Mahnaz Salmani вказується на позитивний ефект застосування екзогенного орального L-аргініну у пацієнтів з серцевою недостатністю. Результати показали значне покращення фракції викиду, функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції та незначне покращення змін розміру лівого шлуночка під час діастоли у пацієнтів, що отримували L-аргінін. Наприкінці дослідження було встановлено, що толерантність до фізичних навантажень і загальна оцінка якості життя були значно вище в групі L-аргініну порівняно з групою плацебо [137]. Отже використання екзогенного L-аргініну може бути доцільним для пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19 з метою корекції аритмічних, вегетативних та судинних порушень, а також порушень лімбічної системи та когнітивних порушень у даної когорти пацієнтів.



β -феніл- γ -аміномасляна кислота (фенібут) є аналогом гальмівного нейромедіатора γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Найчастіше сьогодні фенібут використовується у неврологічній практиці з метою корекції когнітивної дисфункції у пацієнтів, що перенесли інсульт. Проте з'являється все більше досліджень, які стосуються застосування препаратів фенібуту у пацієнтів після перенесеного COVID-19 [138]. Механізм дії фенібуту пов'язаний з модуляцією рівня гамма-аміномасляної кислоти в центральній нервовій системі. На відміну від класичних бензодіазепінових анксиолітиків, фенібут не тільки безпосередньо взаємодіє з рецепторами ГАМК, але натомість стимулює метаболізм ГАМК шляхом активації ферменту ГАМК-трансамінази, залежного від рівня вітаміну В6. Це сприяє підвищенню рівня ГАМК в синаптичній щілині, що, зі свого боку, призводить до заспокійливого ефекту. Крім анксиолітичної дії, фенібут також має ноотропні властивості. Він може покращити такі когнітивні функції, як увага, пам'ять і здатність до навчання, модулюючи системи нейромедіаторів і зменшуючи окислювальний стрес у мозку. Ця особливість робить його потенційно корисним для лікування когнітивних порушень, пов'язаних з різними неврологічними розладами, такими як хвороба Альцгеймера, черепно-мозкові травми та цереброваскулярні захворювання. Нейропротекторний потенціал фенібуту також привертає увагу дослідників. Він може запобігти пошкодженню нейронів, пригнічуючи ексайтотоксичність глутамату та зменшуючи окислювальний стрес [139, 140]. У дослідженні Соломенчук Т.М. та співавт. проводилась оцінка ефективності β -феніл- γ -аміномасляна кислоти у пацієнтів з ІХС та АГ та наявними тривожно-депресивними та метаболічними порушеннями. Автори зазначають, що прийом β -феніл- γ -аміномасляної кислоти сприяє редукції проявів ТДР, покращенню сну, посиленню адаптаційних можливостей організму на тлі зниження рівня кортизолу при психоемоційному перенапруженні. Відзначається також позитивний вплив препарату на стан



серцево-судинної системи через стабілізацію АТ протягом доби без суттєвих гемодинамічних змін. Нормалізація показників САТ та ДАТ як в денний, так і в нічний період обумовлено зменшенням симпатичного впливу вегетативної нервової системи, збільшенням резистентності до стресів, а також відновленням нормального стану лімбічної системи, що проявляється у зростанні когнітивної функції, покращенням сну та емоційно-вольової сфери. Також науковці відмічають відсутність впливу прийому препарату на показники ліпідного та глікемічного обміну, що створює передумови для тривалого прийому у пацієнтів як з ІХС та АГ, так і метаболічними порушеннями – цукровим діабетом, ожирінням, дисліпідемією, метаболічним синдромом, тощо [141]. Позитивним є також вплив β -феніл- γ -аміномасляна кислоти на варіабельність серцевого ритму. У дослідженні Марушко Ю.В. зазначається, що терапія з включенням аналогу ГАМК призводила до збільшення індексу централізації (IC), підвищення показників RMSSD і PNN50, а також загальної варіабельності серцевого ритму на тлі зниження VLF, що свідчить про відновлення симпатопарасимпатичного балансу у обстежуваних [142]. Обмеженням дослідження є те, що об'єктом дослідження виступали діти від 8 до 14 років, які не мали кардіоваскулярної патології. У зв'язку з чим, існує необхідність подальшого дослідження ефектів аналогів ГАМК, а саме фенібуту, у пацієнтів з коморбідними серцево-судинними станами.

Проте не існує досліджень, які б оцінили вплив фенібуту саме на перебіг Long-COVID синдрому у хворих на ІХС, що робить його подальше вивчення актуальним з метою корекції як когнітивної дисфункції, так і тривожно-депресивного синдрому у даної групи пацієнтів.

Отже, для розробки та впровадження нових лікувально-діагностичних підходів актуальним є пошук взаємозв'язків між структурно-функціональними, енергетичними змінами, вегетативними, нейрокогнітивними та гормонально-метаболічними порушеннями внаслідок



перенесеного COVID-19 у пацієнтів з ІХС задля встановлення провідних патогенетичних ланок прогресування захворювання, ранньої діагностики ускладнень та своєчасної корекції виявлених патологічних змін.

Резюме

Аналіз фахової наукової вітчизняної та закордонної літератури свідчить, що коронавірусна хвороба COVID-19 здійснює складний мультифакторний вплив на перебіг серцево-судинної патології. Спектр кардіоваскулярних ускладнень при COVID-19 включає гостре та хронічне ураження міокарда, загострення та декомпенсацію маніфестованих серцево-судинних захворювань, дестабілізацію перебігу ІХС. Зі свого боку наявність ІХС асоційована з несприятливими клінічними наслідками та ризиком тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. На сьогодні існує обмежена кількість досліджень, які присвячені наслідкам перенесеної коронавірусної хвороби у пацієнтів з ІХС в Long-COVID-19 періоді.

Як ІХС, так і COVID-19 мають негативний синергічний вплив на структурно-функціональний стан серця, створюючи водночас навантаження на різні відділи серця. Так, в гострому періоді коронавірусної інфекції переважно страждають праві відділи серця з розвитком дилатації правого передсердя, правого шлуночка, а також формуванням підвищеного тиску в легеневій артерії, в той час, як при ІХС, основні патогенетичні зміни відбуваються в лівому шлуночку, з формування систолічної та діастолічної дисфункції. На сьогодні переважна кількість наукових робіт, які присвячені ремоделюванню міокарда у пацієнтів з COVID-19, стосуються періоду госпіталізації та ранньому постковідному періоду. Більш віддалені наслідки пошкодження міокарда під час COVID-19 на сьогодні знаходяться в стані вивчення.

Перебіг ІХС та COVID-19 супроводжується характерними для обох захворювань змінами нейровегетативного, когнітивного та гормонально-



метаболичного станів. Кожна з патологій вносить свій негативний вплив на ВСР, що відображається у збільшенні симпатичної активації, автономній дисфункції, більш частими епізодами тахіаритмій та порушенні симпатопарасимпатичного балансу. Проте на сьогодні наукові дані, що стосуються параметрів ВСР у хворих з ІХС при поєднанні з COVID-19 є досить нечисленими і дещо суперечливими.

Пошук біомаркерів, що дозволять оцінити ймовірність розвитку ускладнень у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19, залишається актуальним напрямом досліджень. Перспективним у цьому контексті є вивчення клініко-патогенетичної ролі вазопресинової системи, греліну та стану інсулінорезистентності у таких пацієнтів. Ці фактори відіграють ключову роль у підтримці гомеостатичних і метаболічних процесів, а також у регуляції поведінкових реакцій, зокрема тривожно-депресивних станів та когнітивних розладів.

Потребують подальшого дослідження взаємозв'язки когнітивних та тривожно-депресивних з ВСР і гормонально-метаболічними змінами у пацієнтів в Long-COVID періоді з метою більш глибокого розуміння патогенетичних змін у пацієнтів з ІХС на тлі перенесеною коронавірусної хвороби.

На сьогодні не існує чіткого клінічного протоколу або гайдлайну, який висвітлює особливості лікування ІХС в Long-COVID-19 періоді. Зважаючи на спільні ланки патогенезу ІХС та COVID-19, що полягають у судинній дисфункції, системному запаленні та тривалій гіпоксемії, перспективним є застосування екзогенного L-аргініну та фенібуту на тлі базисної терапії ІХС. Обидва препарати мають судинну та кардіопротективну дію, покращують стан мозкового кровообігу та підвищують адаптивні функції міокарду, що був уражений внаслідок прямого та опосередкованого вірусного впливу SARS-Cov-2, тому є потенційно корисними у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Відповідно до мети та поставлених завдань дослідження включає такі напрямки: дослідження особливостей клінічного перебігу, наявності тривожно-депресивних та когнітивних розладів, стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, рівні гормонально-метаболічних маркерів, їх взаємозв'язків та оптимізація лікування ішемічної хвороби на фоні перенесеної інфекції COVID-19.

Робота виконана у КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Відповідно до задач роботи, до дослідження залучили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК (вік 69,0 (64,0; 76,0) років, чоловіків 19 осіб (26,76%), жінок 52 особи (73,24%)). Робота складалася з двох етапів. На першому етапі хворих поділено на дві групи: 1 група (основна) – 31 хворий на ІХС у Long-COVID періоді (через 12 тижнів і більше після перенесеного COVID-19 у середньоважкому та важкому перебігу); 2 група (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі COVID-19. Групи були зіставні за віковими та статевими характеристиками, антропометричними показниками, супутніми захворюваннями та факторами ризику. З метою отримання референтних значень показників, що вивчалися, використовувалися дані, отримані у 15 практично здорових осіб (контрольна група), які були зіставні за віком, статтю, не мали в анамнезі кардіоваскулярної патології та COVID-19.



Дизайн роботи наведено на рисунку 2.1.

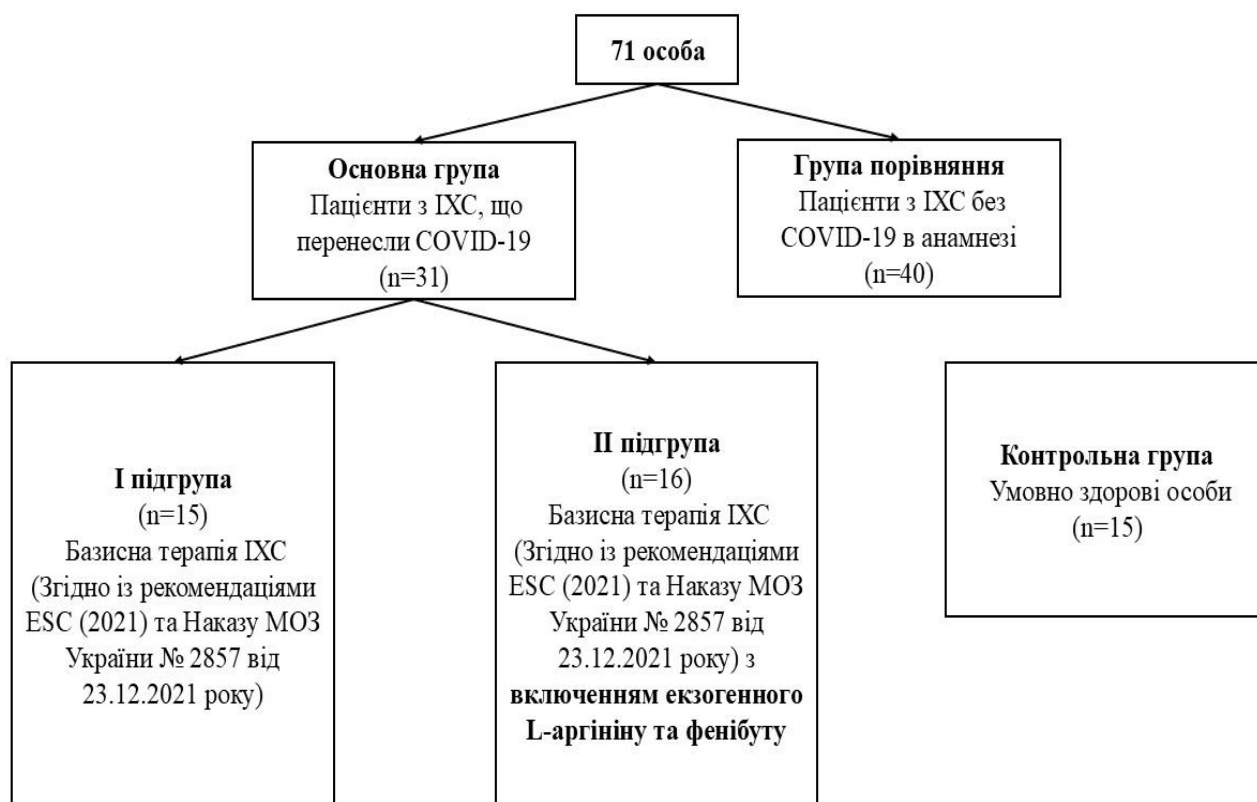


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Діагностика ІХС здійснювалася відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) та Наказу МОЗ України № 2857 від 23.12.2021 року. Верифікація перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 проводилася на основі аналізу медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих підтвердженням інфікування вірусом SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції із зазначенням серії та номера дослідження.

Критерії включення у дослідження:

- діагностована ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК;
- перенесена коронавірусна хвороба COVID-19 через 12 тижнів (середньотяжкий та тяжкий перебіг);



5958936588697767

- задокументована інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- гострі запальні захворювання;
- серцева недостатність II Б - III стадії,
- тяжка клапанна патологія;
- дані анамнезу щодо перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або інсульту;
- декомпенсовані захворювання органів дихання;
- наявність в анамнезі онкологічних, гематологічних, психічних та системних захворювань;
- хронічна хвороба нирок III-V стадії;
- важка печінкова недостатність.

У таблиці 2.1 наведені окремі демографічні, антропометричні та анамнестичні характеристики сформованих груп.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Me (Q25; Q75), n (%)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС+COVID-19 (n=31)	2 група ІХС (n=40)
1	2	3
Вік, роки	70 (64,00; 75,00)	68,00(64,00; 76,00)
Чоловіки, n (%)	12 (38,71%)	18 (45,00%)
Жінки, n (%)	19 (61,29%)	22 (55,00%)
ІМТ, кг/м ²	30,64 (26,07; 39,75)	29,24 (21,95; 30,38)
Тривалість ІХС, роки	11(8; 18)	18 (11; 23)
Офісний САТ, мм. рт. ст.	140 (135; 157)	140 (130; 147)
Офісний ДАТ, мм. рт. ст.	82 (80; 90)	80 (77; 90)



Продовження таблиці 2.1

1	2	3
ЧСС, уд./хв.	76,00 (76,00; 80,00)	74,00 (65,50; 76,00)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	7 (22,58%)	11 (27,50%)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	7 (22,58%)	14 (35,00%)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	6 (19,35%)	6 (15,00%)
Ожиріння, n (%)	17 (54,84%)	18 (45,00%)
Тютюнопаління, n (%)	8 (25,81%)	14 (35,00%)
Фібриляція передсердь, n (%)	4 (12,90%)	6 (15,00%)

Не встановлено достовірних відмінностей між досліджуваними групами за віком, гендерною приналежністю, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та основними факторами ризику.

Діагностика у пацієнтів з ІХС Long-COVID-19 синдрому проводилась відповідно до визначення ВООЗ, де останній визначається як продовження або розвиток нових симптомів через 3 місяці після початкової інфекції SARS-CoV-2, причому ці симптоми тривають щонайменше 2 місяці без будь-якого іншого пояснення [143]. За частотою виявлення симптомів Long-COVID-19 синдрому, пацієнти були розподілені наступним чином: 100% (n=31) усіх пацієнтів мали відсутність або порушення сприйняття запахів та смаку, 93,55% (n=29) відчували зміни емоційного фону тривожного та/або депресивного характеру, 87,10% (n=27) відмічали появу або посилення задишки при незначних фізичних



навантаженнях, 58,06% (n=18) виказували скарги на порушення травлення та 25,81 % (n=8) скаржились на біль в суглобах та м'язах.

На другому етапі дослідження хворі на ІХС, що перенесли COVID-19, методом рандомізації були розподілені на 2 підгрупи відповідно до призначеного лікування:

- I підгрупа (n=15) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини, β -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності)

- II підгрупа (n=16) отримувала базисну терапію ІХС із включенням екзогенного L-аргініну у дозуванні 1000 мг двічі на добу та фенібуту 500 мг двічі на добу перорально. Термін лікування складав 3 місяці від моменту призначення.

Усі хворі отримували стандартну базисну терапію ІХС: стабільної стенокардії напруги згідно із сучасними рекомендаціями. Пацієнтам призначались β -адреноблокатори (метопролол в середній добовій дозі 50 мг або бісопролол в середній добовій дозі 5 мг), ІАПФ або сартани при непереносимості ІАПФ (периндоприл в середній добовій дозі 4 мг або валсартан в середній добовій дозі 160 мг). Усі пацієнти отримували статинотерапію за відсутності протипоказань (аторвастатин в середній добовій дозі 40 мг або розувастатин в середній добовій дозі 10 мг). Як антитромбоцитарну терапію пацієнти отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на добу або клопідогрель 75 мг на добу. Нітрати пролонгованої дії призначались при рецидивах ангінозного болю в плановому порядку, нітрати короткої дії - за вимогою. Діуретичну, антиаритмічну терапію та інші препарати використовувались за індивідуальними показаннями. Пацієнти обох груп вірогідно не відрізнялися за призначеними препаратами базисної терапії. Титрація дози лікарських засобів проводилась відповідно до загальноприйнятих вимог.



5958936588677767

Узагальнені дані щодо призначення препаратів базисної терапії у хворих на ІХС 1 та 2 груп наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Частота призначення препаратів базисної терапії у хворих на ІХС на момент включення в дослідження, n (%)

Діюча речовина	1 група ІХС+COVID-19 (n = 31)	2 група ІХС (n = 40)
Метопролол	4 (12,90%)	5 (12,50%)
Бісопролол	27 (87,10%)	35 (87,50%)
Периндоприл	22 (70,97%)	29 (72,50%)
Валсартан	9 (29,03%)	11 (27,50%)
Аторвастатин	3 (9,68%)	2 (5,00%)
Розувастатин	28 (90,32%)	39 (97,50%)
Ацетілсаліцилова кислота	30 (96,77%)	39 (97,50%)
Клопідогрель	1 (3,23%)	1 (2,5%)
Фуросемід	5 (16,13%)	7 (17,50%)
Гідрохлортіазид	5 (16,13%)	6 (15,00%)
Індапамід	21 (67,74%)	27 (67,50%)
Нітрати	24 (77,42%)	31 (77,50%)

Робота виконана відповідно до принципів біоетики, регламентованими наступними документами: Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997р.), GCP (1996р.), Гельсінкською декларацією про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.), наказом МОЗ України від 01.11.2000 № 281.



2.2 Методи дослідження

Усім включеним у дослідження пацієнтам здійснювали комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України від 03.07.2006 №436, від 02.03.2016 №152 зі змінами від 23.09.2016 №994, наказ МОЗ №762 від 02.04.2020 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наказ МОЗ № 1396 від 02.08.2023 «Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)"».

Антропометричне дослідження. Вимірювали зріст хворого (см), масу тіла (кг), а також проводили розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (в кг)} / \text{зріст (в м}^2\text{)}, \quad (2.1)$$

де ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² відповідає нормальному діапазону.

Анкетування. Для виявлення та оцінки ступеня тяжкості тривожно-депресивного розладу (ТДР) було використано Госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), що складається з 14 тверджень, які формують дві підшкали: підшкала А – «тривога» (anxiety), що включає непарні пункти (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13), та підшкала D – «депресія» (depression), яка охоплює парні пункти (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожне твердження має 4 варіанти відповіді, що визначають ступінь вираженості симптомів, з градацією від 0 (відсутність симптомів) до 4 (максимальна вираженість). Підсумок балів кожної підшкали дозволяє визначити ступінь тяжкості тривоги та депресії: 0–7 балів – відсутність тривоги/депресії, 8–10 балів – субклінічна тривога/депресія, 11 і більше – клінічна тривога/депресія.



Оцінку когнітивного статусу пацієнтів проводили за Монреальською когнітивною шкалою (MoCa), яка містить 30 пунктів для оцінки когнітивних функцій, таких як короткотривала пам'ять, пригадування, просторово-зорові здібності, виконавчі функції, увага, концентрація, оперативна пам'ять, мовленнєві здібності, абстрактне мислення та орієнтація в просторі й часі. Оцінка від 26 до 30 балів вважається нормальною, тоді як 25 балів і менше свідчить про наявність когнітивного дефіциту.

Імуноферментний аналіз. Для отримання сироватки проводили забір венозної крові в поліетиленові пробірки з наступною інкубацією пробірки протягом 30 хвилин при температурі +37 °С. Надалі переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 30 хвилин при 1500 обертів на хвилину, відділяли супернатант і розподіляли по пробірках «Епендорф». Зразки зберігались в криокамерах при температурі –20 °С не більше трьох місяців до проведення дослідження, при цьому не допускалося повторне заморожування / розморожування проб.

Визначення концентрації гормонально-метаболічних маркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник – д. фарм. н., професор Р. О. Щербина) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія).

З метою подальшого імуноферментного аналізу за особистої присутності автора всі пробірки з біоматеріалом піддавалися одночасному пасивному розморожуванню за температури +20° С протягом 30 хвилин. Надалі разом з фахівцем медико-лабораторного центру було визначено вміст активного греліну, інсуліну та вазопресину за стандартними методиками згідно з інструкцією виробника. Концентрацію активного греліну та інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою набору



реагентів Active Ghrelin ELISA Kit та Insulin Test Kit (ELISA Microwells), концентрацію вазопресину – за допомогою (Arg8)-Vasopressin Test Kit (Peninsula Laboratories International, Inc).

Розрахунок показників інсулінорезистентності. Індекс НОМА розраховували за наступною формулою:

$$\frac{\text{інсулін (мМО/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5} \quad (2.2)$$

Еходоплеркардіографія. Дослідження параметрів кардіального ремоделювання проведено на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50X (eSaote, Італія) за загальноприйнятою методикою. Для оцінки систолічної функції розраховували кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за формулою L. Teinholz або планіметричним методом Сімпсона.

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²), відносну товщину стінок визначали за загальноприйнятими формулами. Критерієм гіпертрофії міокарда ЛШ вважали значення ІММЛШ понад 115 г/м² у чоловіків та понад 95 г/м² – у жінок.

Діастолічна функція (ДД) ЛШ досліджувалась згідно з консенсусом ESC та рекомендаціями Британського товариства ехокардіографії з діагностики ДД [144, 145]. В межах діагностичної можливості апарату визначалися показники трансмітрального кровотоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (А), їх співвідношення (Е/А). Визначали час ізвольомічного розслаблення (IVRT). На основі отриманих даних встановлювали тип ДД: з порушенням релаксації (І тип), псевдонормальний (ІІ тип) та рестриктивний (ІІІ тип).



Показники жорсткості міокарда досліджували шляхом розрахунку шлуночкової жорсткості (ШЖ), артеріальної жорсткості (АЖ) та шлуночково-артеріального спряження (ШАС) з урахуванням консенсусного документу Робочої групи ESC із захворювань аорти та периферичних судин, Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації та Асоціації серцевої недостатності [146].

$$\text{ШЖ} = 0,9 \times \text{САТ} / \text{КСО}, \quad (2.3)$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск (мм.рт.ст);

КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл).

$$\text{АЖ} = 0,9 \times \text{САТ} / (\text{КДО} - \text{КСО}), \quad (2.4)$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл).

$$\text{ШАС} = \text{АЖ} / \text{ШЖ}, \quad (2.5)$$

де АЖ – артеріальна жорсткість;

ШЖ – шлуночкова жорсткість.

Потенційну енергію (ПЕ), ударну роботу (УР), зону тиск-об'єм (ЗТО), механічну ефективність роботи ЛШ (МЕР) розраховували за методикою, запропонованою Chirinos та співавт. [147, 148].

$$\text{ПЕ} = \text{КСТ} \times \text{КСО} / 2 - \text{КДТ} \times \text{КСО} / 4, \quad (2.6)$$

де ПЕ – потенційна енергія (невикористана енергія при скороченні ЛШ);



КСТ – кінцево-систоличний тиск ЛШ, розрахований за формулою $0,9 \times \text{САТ}$;

КСО – кінцево-систоличний об'єм ЛШ;

КДТ – кінцево-діастолічний тиск ЛШ, розрахований за формулою $0,9 \times$ діастолічний артеріальний тиск (ДАТ).

$$\text{УР} = \text{КСТ} \times \text{УО}, \quad (2.7)$$

де УР – ударна робота ЛШ;

УО – ударний об'єм.

$$\text{ЗТО} = \text{УР} + \text{ПЕ}, \quad (2.8)$$

де ЗТО – зона тиск-об'єм.

$$\text{МЕР} = \text{УР} / \text{ЗТО}, \quad (2.9)$$

де МЕР – механічна ефективність роботи ЛШ.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером. Дослідження часових та спектральних параметрів ВСР за добу, в денний та нічний періоди проводили відповідно до рекомендацій робочої групи ESC з вивчення ВСР [149] за допомогою приладу «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна):

- SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів;
- mRR – середнє значення інтервалів RR;
- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, в мс;
- HRVT – триангулярний індекс, який відображає сумарну ВСР;



- LF – потужність низькочастотного спектру, що характеризує симпатичний тонус, ms^2 ;
- HF – потужність високочастотного спектру, що характеризує парасимпатичний тонус, ms^2 ;
- LF/HF – співвідношення показників симпатопарасимпатичного балансу;
- VLF – потужність спектру дуже низькочастотного компоненту у відсотках від сумарної потужності коливань;
- IC – індекс централізації, що відображає баланс активності сегментарного та надсегментарного контурів автономної регуляції;
- SI – стрес-індекс, що відображає рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційна напруга, рівень фізіологічного стресу).

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Нормальність розподілу отриманих показників оцінювали відповідно до критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні параметри представляли у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або $Me (Q_{25}; Q_{75})$ (медіана, міжквартильний інтервал) залежно від характеру розподілу змінних. Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок при нормальному розподілі змінних. У разі відсутності нормального розподілу використовували непараметричні критерії, а саме:



595893658867767

U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Різницю між якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона або Спірмена. Проводили розрахунок відносного ризику (ВР) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) для оцінки впливу певного чинника на появу патологічних змін. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.



РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЕНЕРГЕТИЧНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІХС В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ В АНАМНЕЗІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ COVID-19

Дані про гемодинамічні показники та структурно-функціональний стан серця у пацієнтів з ІХС в залежності від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 3.1. Аналіз рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також частоти серцевих скорочень (ЧСС) не виявив статистично значущих міжгрупових відмінностей.

Таблиця 3.1 – Показники гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС+COVID-19 (n = 31)	2 група ІХС (n = 40)
1	2	3
САТ, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 140,00)	120,00 (120,00; 130,00)
ДАТ, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 85,00)	80,00 (70,00; 80,00)
ЧСС, уд./хв	72,00 (58,00; 82,00)	74,00 (60,00; 83,00)
ЛПд, см	3,30 (2,85; 3,81)*	2,87 (2,47; 3,13)
ППд, см	4,14 (3,80; 4,38)*	3,32 (3,15; 3,79)
ПШд, см	3,36 (2,30; 3,45)*	2,58 (2,37; 2,76)
КСР ЛШ, см	3,84 (3,74; 4,00)*	3,70 (3,28; 3,86)
КДР ЛШ, см	5,55 (5,00; 5,79)*	4,71 (4,35; 4,92)
КСО ЛШ, мл	58,00 (42,50; 71,00)*	46,00 (36,00; 57,00)
КДО ЛШ, мл	130,00 (92,50; 181,50)*	104,00 (92,00; 121,00)



Продовження таблиці 3.1

1	2	3
КСІ ЛШ, мл/м ²	29,35 (21,25; 34,63)*	24,11 (19,35; 30,21)
КДІ ЛШ, мл/м ²	69,08 (48,29; 87,81)*	56,81 (44,93; 64,33)
КСТ ЛШ, мм рт. ст.	117,00 (108,00; 126,00)*	108,00 (108,00; 117,00)
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	72,00 (72,00; 76,00)	72,00 (63,00; 72,00)
СТЛА, мм рт. ст.	27,00 (25,00; 29,50)*	22,00 (21,00; 24,00)
ТМШП, см	1,01 (0,95; 1,11)	1,01 (0,96; 1,11)
ТЗС ЛШ, см	0,99 (0,90; 1,04)	0,93 (0,88; 1,01)
ВТС, у. о.	0,38 (0,34; 0,40)	0,37 (0,35; 0,39)
ММЛШ, г	255,00 (202,00; 280,50)*	176,00 (159,00; 200,00)
ІММЛШ, г/м ²	122,79 (107,63; 140,79)*	92,24 (82,02; 105,82)
ФВ ЛШ, %	55,50 (44,50; 59,50)*	59,00 (53,00; 63,00)
Примітка 1. * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами за U-критерієм Манна-Уїтні (p<0,05).		

Аналіз показників кардіального ремоделювання встановив статистично значущі відмінності між групами щодо лінійних розмірів порожнин серця. У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігалось достовірне збільшення лінійних розмірів лівого передсердя (ЛПд) на 13,03% (U=368,5; p<0,05), правого передсердя (ППд) на 19,81% (U=170,5; p<0,05), передньої стінки лівого шлуночка (ПШд) на 23,21% (U=220,0; p<0,05), кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) на 15,14% (U=220,0; p<0,05) та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка (КСР ЛШ) на 3,65% (U=359,0; p<0,05) порівняно з пацієнтами без перенесеного COVID-19.

Показники кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) та кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) були вищими у пацієнтів основної групи і складали 20,00% (U=427,5; p<0,05) та 20,69% (U=389,0; p<0,05) відповідно. Кінцевий діастолічний індекс лівого



шлуночка (КДІ ЛШ) у хворих основної групи був на 17,76% більший за групу порівняння ($U=440,0$; $p<0,05$), а кінцевий систолічний індекс лівого шлуночка (КСІ ЛШ) – на 17,85% ($U=433,5$; $p<0,05$). Зростання лінійних та об'ємних параметрів відбувалось на тлі підвищення середнього тиску в легеневій артерії на 18,52% ($U=87,0$; $p<0,05$) та кінцевого систолічного тиску лівого шлуночка (КСТ ЛШ) на 7,69% ($U=351,0$; $p<0,05$). За товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ), міжшлуночкової перетинки (ТМШП), відносною товщиною стінки лівого шлуночка (ВТС) статистично значущих відмінностей між групами не було виявлено.

Виявлено також збільшення маси міокарда (ММ ЛШ) у пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19 на 30,98% ($U=182,5$; $p<0,05$) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ИММ ЛШ) на 24,88% ($U=204,5$; $p<0,05$). Встановлено більш суттєве зниження фракції викиду (ФВ ЛШ) у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, на 6,31% ($U=379,0$; $p<0,05$).

У пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, спостерігалось більш часте виявлення помірно-зниженої та зниженої ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів без коронавірусної хвороби в анамнезі, частка яких склала 41,94% та 32,26% відповідно ($\chi^2=0,374$; $p<0,05$), а частка пацієнтів зі збереженою ФВ – 25,81%. Натомість в групі ІХС без перенесеного COVID-19 кількість хворих зі збереженою ФВ ЛШ становила 27,5% від загальної кількості, проте відмічалось збільшення частки хворих на ІХС з помірно-зниженою ФВ ЛШ і склала 65,00%, в той час як знижена ФВ ЛШ були виявлені у 5,00% пацієнтів.

У пацієнтів із ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено значущі зміни параметрів трансмітрального кровотоку (табл. 3.2). Зокрема, співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (V_e/V_a) було знижене на 22,89% ($U=315,0$; $p<0,05$), тоді як тривалість ізовольметричного розслаблення лівого шлуночка (IVTR) зросла на 21,59% ($U=16,0$; $p<0,05$) порівняно з відповідними показниками у групі без COVID-19 в анамнезі. Водночас значущих відмінностей між



595893658867767

групами за параметром часу сповільнення раннього діастолічного потоку (DT) не виявлено.

Таблиця 3.2 – Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС+COVID-19 (n = 31)	2 група ІХС (n = 40)
Ve/Va	0,83 (0,79; 1,01)*	1,02 (0,98; 1,11)
IVRT, мс	88,00 (85,00; 92,00)*	69,00 (65,00; 76,00)
DT, мс	199,00 (188,00; 205,50)	202,00 (200,00; 215,00)

Примітка: * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні.

У хворих 1-ої групи спостерігалась більша частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ порівняно з пацієнтами 2-ої групи (рис. 3.1): 24 (77,41%) проти 21 (52,50%) відповідно ($\chi^2=0,248$; $p < 0,05$).

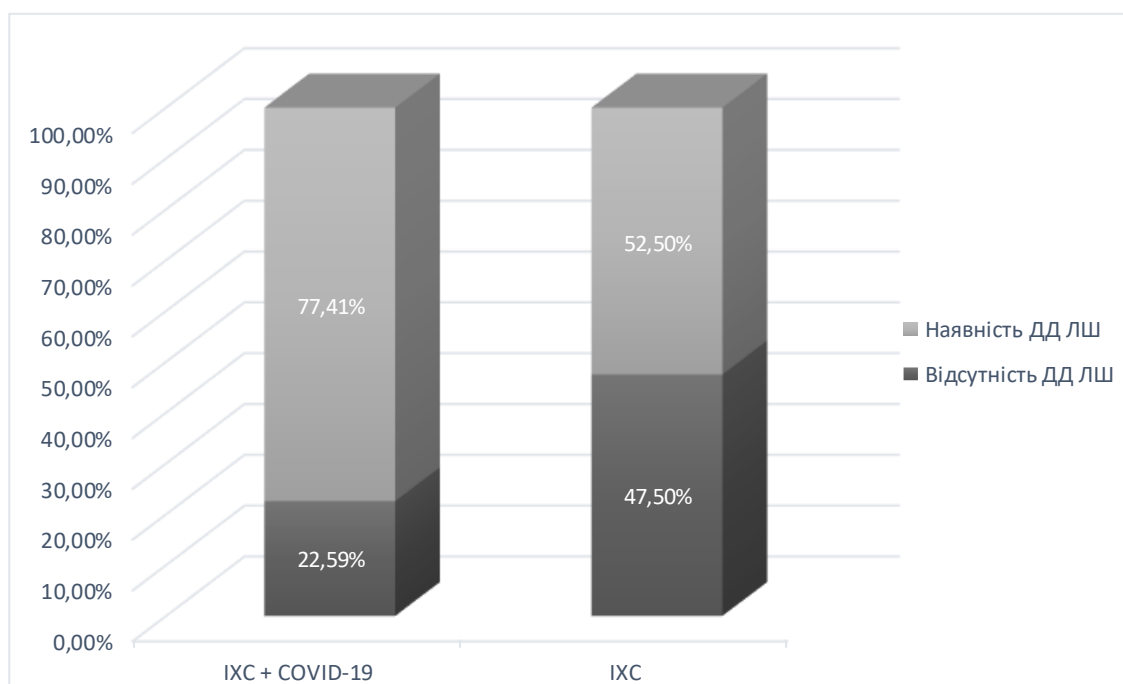


Рисунок 3.1 – Частота реєстрації діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ІХС від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19.



Параметри жорсткості та енергетичної вартості скоротливої діяльності міокарда ЛШ у хворих досліджуваних груп представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники жорсткості та енергетичної вартості роботи міокарда ЛШ у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС+COVID-19 (n = 31)	2 група ІХС (n = 40)
ШЖ, мм рт. ст./мл	2,10 (1,58; 2,97)	2,45 (1,96; 3,00)
АЖ, мм рт. ст./мл	1,74 (1,02; 2,79)	1,96 (1,45; 2,63)
ШАС	0,80 (0,50; 1,29)	0,74 (0,54; 1,16)
ПЕ, мм рт.ст.×мл/м ²	2556,00 (1910,25; 2775,38)*	1669,50 (1377,00; 2218,50)
УР, мм рт.ст.×мл/м ²	4646,25 (3303,00; 8712,00)*	3960,00 (3168,00; 5220,00)
ЗТО, мм рт.ст.×мл/м ²	7224,19 (5587,88;10863,00)*	5940,00 (4680,00; 7056,00)
МЕР ЛШ, %	0,70 (0,57; 0,79)	0,72 (0,59; 0,80)
Примітка: * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами (p<0,05) за U-критерієм Манна-Уїтні.		

Між групами не зафіксовано статистично значущих відмінностей у показниках артеріальної та шлуночкової жорсткості міокарда. Водночас виявлено, що наявність перенесеного COVID-19 асоціюється зі зростанням енергетичних витрат на зовнішню роботу лівого шлуночка, що підтверджується підвищенням ударної роботи (УР) на 14,77% (U=461,5; p<0,05) у пацієнтів першої групи порівняно з другою.



Також у цих хворих спостерігалось зростання показників потенційної енергії (ПЕ) на 34,68% ($U=316,5$; $p<0,05$) та зони тиск-об'єм (ЗТО) на 17,78% ($U=373,0$; $p<0,05$), що свідчить про вплив COVID-19 на енергетичну вартість скорочувальної функції ЛШ. Водночас значущих змін у механічній ефективності роботи ЛШ (МЕР ЛШ) між групами не виявлено.

Розрахунок відносного ризику показав, що перенесена коронавірусна хвороба у пацієнтів з ІХС супроводжується збільшенням ризику розвитку дилатації ЛШ у 5,6 рази (95% ДІ 1,71–18,29; $p<0,05$) та гіпертрофії міокарда ЛШ у 3,05 рази (95% ДІ 1,79–5,91; $p<0,05$). Крім того, встановлено асоціацію між перенесеною коронавірусною інфекцією та підвищенням імовірності діастолічної дисфункції ЛШ у 1,44 рази (95% ДІ 0,91–2,29; $p<0,05$), а також зі зростанням енергетичних витрат на роботу міокарда у 1,66 рази (95% ДІ 0,68–4,02; $p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, відзначається виражене структурно-функціональне ремоделювання міокарда та підвищення енергетичних витрат роботи міокарда. Це свідчить про негативні наслідки впливу вірусу SARS-CoV-2 на процеси кардіального ремоделювання та енергетичного відновлення лівого шлуночка в період Long-COVID.

Резюме

У пацієнтів з ІХС, що перенесли коронавірусну хворобу, встановлено більш значні зміни геометричних параметрів ЛШ та ступеня його гіпертрофії (ІММ ЛШ на 19,7%), частоти виявлення діастолічної дисфункції ЛШ, підвищення СТЛА на 18,52%, КСТ на 7,69%, зниження ФВ ЛШ на 6,31% на тлі збільшення енергетичних витрат міокарда ЛШ (УР на 14,77%, ПЕ на 34,68% та ЗТО на 17,78%; $p<0,05$), що свідчить про прогресування процесів



595893658867767

кардіального ремоделювання на тлі зниження швидкості відновлення енергетичної роботи міокарда у цієї категорії хворих в Long-COVID періоді. Встановлено, що наявність перенесеного COVID-19 у хворих на ІХС збільшує ризик виникнення дилатації ЛШ в 5,6 разів, гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів , діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів), збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [150, 151, 152].



РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

4.1 Тривожно-депресивні та когнітивні розлади у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19

Згідно з результатами оцінки за шкалою HADS, у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, зафіксовано вищий рівень тривоги (16 (10; 24) проти 10 (9; 13) балів; $p < 0,05$) та депресії (14 (8; 20) проти 11 (10; 12) балів; $p < 0,05$) порівняно з хворими без коронавірусної хвороби. Водночас у хворих обох груп відзначено переважання тривожної складової над депресивною.

У пацієнтів основної групи відзначено вищу частоту тривожно-депресивних розладів порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі. Зокрема, клінічно виражена тривога діагностована у 87,09% пацієнтів 1-ої групи проти 15,00% пацієнтів 2-ої групи ($\chi^2=0,606$; $p < 0,001$). Клінічно виражена депресія виявлена у 45,16% хворих 1-ої групи, тоді як у групі порівняння лише у 27,5% ($\chi^2=0,234$; $p < 0,05$). Частота виявлення субклінічно вираженої депресії між групами статистично не відрізнялася ($\chi^2=0,466$; $p < 0,05$), проте у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігалася тенденція до збільшення частки субклінічних тривожних розладів (табл. 4.1).

Оцінка когнітивного статусу за шкалою MoCa у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, показала зниження загального балу порівняно з хворими без COVID-19: 24 (22; 26) проти 28 (26; 30) балів ($p < 0,05$).



Найбільш виражені міжгрупові відмінності зафіксовано за шкалами «Пам'ять», «Мовлення» та «Орієнтування».

Таблиця 4.1 – Частота виявлення тривожно-депресивних розладів за шкалою HADS у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, n (%)

Показник	1 група ІХС+COVID-19 (n=31)	2 група ІХС (n=40)
Відсутність тривоги (норма)	2 (6,45%)	24 (60,00%)
Відсутність депресії (норма)	9 (29,03%)	19 (47,50 %)
Субклінічно виражена тривога	2 (6,45%)	11 (27,50%)
Субклінічно виражена депресія	8 (25,81%)	10 (25,00%)
Клінічно виражена тривога	27 (87,10%)*	5 (12,50%)
Клінічно виражена депресія	14 (45,16%)*	11 (27,50%)
Примітка. * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона.		

У більшості пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 виявлено помірне зниження когнітивної функції – у 23 (74,19%) випадках, тоді як збережений когнітивний статус (понад 26 балів за шкалою MoCa) зафіксовано у 8 (25,81%) осіб. У пацієнтів з ІХС без COVID-19 в анамнезі когнітивний дефіцит спостерігався значно рідше – лише у 6 (15,00%) випадках, тоді як збережену когнітивну функцію відзначено у 34 (85,00%) пацієнтів ($\chi^2=0,513$; $p < 0,001$).



Частоту проявів когнітивної дисфункції у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19 наведено на рис. 4.1.

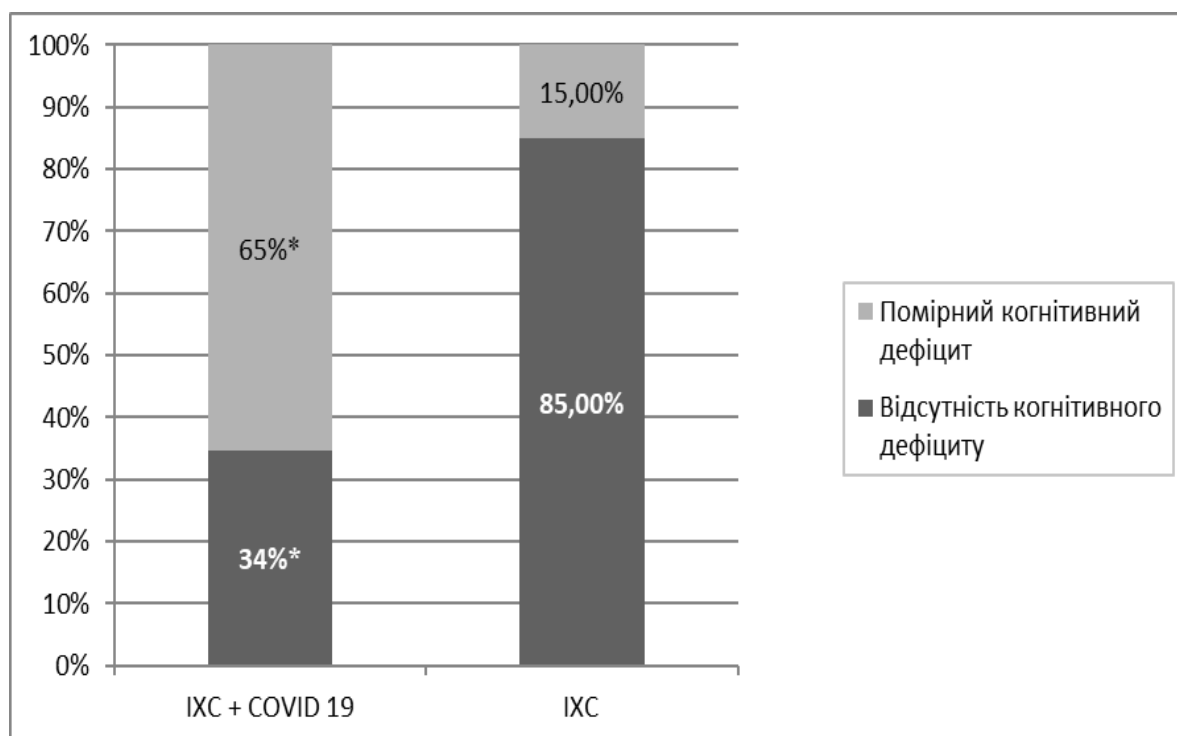


Рисунок 4.1 – Частота проявів когнітивної дисфункції у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19.

Примітка. * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона.

Між загальним рівнем тривоги та депресії і ступенем вираженості когнітивного дефіциту було виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,36$; $p < 0,05$), що вказує на негативний взаємозв'язок між тривожно-депресивними та когнітивними розладами у пацієнтів з ІХС та коронавірусною хворобою в анамнезі.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, порівняно з хворими без перенесеного COVID-19 спостерігалось значне збільшення частоти та інтенсивності тривожно-депресивних розладів з домінуванням тривожного компоненту на тлі більш частої та суттєвої когнітивної дисфункції.



4.2 Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19

Дані щодо варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19 наведені в таблиці 4.2. При аналізі часових параметрів варіабельності серцевого ритму як у активний, так і в пасивний періоди не виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтами 1 та 2 груп.

При дослідженні спектральних показників ВСР в активний період виявлено статистично значуще підвищення потужності низькочастотної (LF) компоненти, що відображає симпатичний тонус, на 60,08% ($U=296,0$; $p<0,01$), а також збільшення потужності високочастотної (HF) компоненти, що характеризує парасимпатичний тонус, на 25,86% ($U=338,0$; $p<0,05$) у пацієнтів основної групи. Крім того, спостерігалось значуще підвищення співвідношення LF/HF, яке є індикатором вегетативного балансу, на 24,13% ($U=336,0$; $p<0,05$). Також було зафіксовано збільшення стрес-індексу (SI) в 1,84 рази ($U=388,0$; $p<0,05$) та індексу централізації (IC) в 1,42 рази ($U=388,0$; $p<0,05$) у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19.

У пасивний період, як і в активний, також відбувалось статистично значуща активація низькочастотного симпатичного компоненту LF на 80,18% ($U=342,0$; $p<0,05$) та високочастотного парасимпатичного компоненту HF на 57,73% ($U=338,0$; $p<0,05$). Також виявлено тенденцію до збільшення співвідношення LF/HF на 30,43%. Крім того, в пасивний період зафіксовано значуще підвищення потужності дуже низькочастотних (VLF) компонентів на 63,52% ($U=224,0$; $p<0,01$), що відображає активність повільно діючих гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму і дозволяє оцінити вплив нейроендокринних факторів. Також спостерігалось збільшення стрес-індексу (SI) в 1,7 рази ($U=388,0$; $p<0,05$) та підвищення



індексу централізації (IC) в 1,4 рази ($U=388,0$; $p<0,05$), що вказує на значне перенапруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

Таблиця 4.2 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС+COVID-19 (n=31)	2 група ІХС (n=40)
1	2	3
Активний період		
mRR, мс	865,0 (734,0; 931,0)	841,0 (729,0; 830,0)
SDNNi, мс	38,4 (24,7; 56,3)	32,4 (23,0; 42,2)
rMSSD, мс	17,0 (10,0; 25,0)	18,0 (15,0; 25,0)
rMSSD, %	2,9 (1,0; 2,9)	1,1 (0,2; 2,9)
HRVT	18,1 (15,1; 29,3)	15,7 (14,0; 22,0)
HF, мс ²	116,0 (67,0; 293,0)*	86,0 (37,0; 187,0)
LF, мс ²	466,0 (110,0; 876,0)*	186,0 (41,0; 364,0)
LF/HF	2,9 (1,7; 4,5)*	2,2 (1,1; 2,4)
VLF, мс ²	589,0 (354,0; 790,0)*	439,0 (245,0; 589,0)
SI, у. о.	376,0 (299,0; 587,0)*	204,0 (178,0; 254,0)
IC, у. о.	0,90 (0,6; 1,3)*	0,63 (0,4; 1,1)



Продовження таблиці 4.2

1	2	3
Пасивний період		
mRR, мс	967,0 (805,0; 1083,0)	961,0 (847,0; 1053,0)
SDNN- індекс, мс	29,0 (24,0; 46,0)	33,0 (16,9; 46,6)
rMSSD, мс	21,0 (7,0; 53,0)	21,0 (14,0; 33,0)
rMSSD, %	2,0 (0,5; 12,2)	1,4 (0,5; 10,9)
HRVT	17,5 (10,5; 48,0)	11,9 (9,3; 17,5)
HF, мс ²	414,0 (95,0; 1322,0) *	175,0 (54,0; 555,0)
LF, мс ²	555,0 (161,0; 1723,0)*	110,0 (50,0; 406,0)
LF/HF	2,3 (1,2; 3,2)	1,6 (1,3; 2,1)
VLF, мс ²	1494,0 (405,0; 2335,0)*	545,0 (138,0; 913,0)
SI, у. о.	342,0 (267,0; 540,0)*	201,0 (167,0; 234,0)
IC, у. о.	0,7 (0,5; 1,1)	0,5 (0,4; 0,7)
Примітка. * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами (p<0,05) за U-критерієм Манна-Уїтні.		

Таким чином, у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 відзначалося підвищення активності підкоркових симпатичних LF та парасимпатичних HF нервових центрів протягом доби, а також посилення повільно діючих гуморальних механізмів регуляції VLF у нічний період. Це супроводжувалося зростанням показників SI та IC, що підтверджує



перенапруження функціонально-адаптивних резервів серцево-судинної системи та тлі домінування центральних механізмів регуляції над вегетативними.

У групі пацієнтів з ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби виявлено широкий спектр кореляційних взаємозв'язків між рівнем ТДР, когнітивними порушеннями та параметрами ВСР у денний та нічний періоди (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Кореляційні зв'язки тривожно-депресивних, когнітивних порушень та спектральних параметрів ВСР у пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19

Показник, одиниці виміру	Тривога	Депресія	Когнітивний дефіцит
Активний період			
HRVT	$r=+0,21$	$r=-0,05$	$r=+0,01$
HF, мс ²	$r=+0,29^*$	$r=+0,14$	$r=+0,30^*$
LF, мс ²	$r=+0,13$	$r=+0,02$	$r=+0,31^*$
IC, у. о.	$r=+0,29^*$	$r=+0,03$	$r=+0,13$
SI, у. о.	$r=+0,48^*$	$r=+0,46^*$	$r=+0,02$
Пасивний період			
HRVT	$r=+0,23$	$r=+0,27^*$	$r=+0,35^*$
HF, мс ²	$r=+0,25^*$	$r=+0,34^*$	$r=+0,17$
LF, мс ²	$r=+0,29^*$	$r=+0,36^*$	$r=+0,27^*$
IC, у. о.	$r=+0,23$	$r=+0,31^*$	$r=-0,10$
SI, у. о.	$r=+0,48$	$r=+0,44^*$	$r=+0,20$
Примітка. * – $p<0,05$.			

У пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі коронавірусної хвороби, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між когнітивним



статусом та спектральними характеристиками ВСР лише у нічний період: HF ($r = +0,33$; $p < 0,05$), LF ($r = +0,34$; $p < 0,05$), VLF ($r = +0,38$; $p < 0,05$). При цьому залежність між рівнем ТДР та показниками ВСР у цій групі не простежувалася.

Таким чином, результати кореляційного аналізу засвідчили наявність достовірного зв'язку між тривожно-депресивними розладами, когнітивною дисфункцією та порушеннями вегетативної регуляції у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19, що вказує на спільні патогенетичні механізми цих змін.

Встановлено, що у хворих на ІХС наявність в анамнезі коронавірусної хвороби, викликані вірусом SARS-CoV-2, підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази (95% ДІ 1,23-2,50; $p < 0,05$), депресивного синдрому в 1,35 рази (95% ДІ 0,93-1,97; $p < 0,05$), когнітивного дефіциту у 4,94 рази (95% ДІ 2,27-6,79; $p < 0,05$), симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази (95% ДІ 0,78-1,56; $p < 0,05$) в денний та в 1,16 рази (95% ДІ 0,81-1,44; $p < 0,05$) в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази (95% ДІ 2,17-7,99; $p < 0,05$) в активний та в 3,75 рази (95% ДІ 2,01-6,43; $p < 0,05$) в пасивний періоди. Це доводить негативний вплив перенесеної коронавірусної хвороби на стан нейрокогнітивної функції та вегетативного балансу у хворих на ІХС.

Резюме

У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігається більша частота та ступінь вираженості тривожно-депресивних, когнітивних порушень, підвищення тону симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС протягом доби, збільшення співвідношення низькочастотного та високочастотного компонентів на 24,13% вдень, посилення повільно діючих нейроендокринних механізмів регуляції на 63,52% в пасивний



період на тлі збільшення індексів SI (в 1,84 та 1,70 рази) та IC (в 1,42 та в 1,40 рази) в активний та пасивний періоди порівняно з пацієнтами без коронавірусної хвороби ($p < 0,05$), що демонструє перенапруження функціонально-адаптивних можливостей серцево-судинної системи з переважанням впливу центральної механізмів регуляції над вегетативними. В групі хворих на ІХС, що перенесли коронавірусну хворобу, виявлено численні кореляційні зв'язки між рівнем ТДР, когнітивної дисфункції та показниками ВСР, що вказує на загальні для цих порушень патогенетичні процеси. У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 збільшується відносний ризик розвитку тривожного, депресивного синдрому, когнітивного дефіциту, симпто-парасимпатичного дисбалансу та зриву адаптаційних процесів ВНС в активний та пасивний періоди.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [153, 154, 155].



595893658867767

РОЗДІЛ 5

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ МАРКЕРІВ, ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ЗІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ СЕРЦЯ, НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

5.1 Рівні греліну, вазопресину, інсуліну та їх взаємозв'язки зі структурно-функціональними змінами серця, нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

Зміни гормонально-метаболических маркерів у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі коронавірусної хвороби COVID-19 наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Гормонально-метаболическі маркери у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Група 1 ІХС+COVID-19 (n=31)	Група 2 ІХС (n=40)	Контрольна група (n=15)
1	2	3	4
Вазопресин, пг/мл	14,98 (12,17; 17,99) *#	9,98 (9,02; 11,37) §	4,46 (3,74; 5,21)
Активний грелін, пмоль/мл	0,095 (0,068; 0,115) *#	0,187 (0,108; 0,202)	0,175 (0,087; 0,301)
Глюкоза, ммоль/л	6,25 (5,13; 6,85) *#	5,00 (4,76; 5,30)	4,30 (3,40; 5,70)



Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Інсулін, мМО/мл	14,59 (10,30; 18,92) *#	9,81 (7,98; 11,21) §	6,98 (6,20; 10,08)
Індекс НОМА, у.о.	3,55 (2,76; 5,08) *#	2,28 (1,76; 2,54) §	1,42 (1,14; 1,81)
Примітка 1. * – вірогідність різниці між 1 та 2 групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. # – вірогідність різниці між 1 та контрольною групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні. Примітка 3. § – вірогідність різниці між 2 та контрольною групами ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні.			

Виявлено, що у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, спостерігалось достовірне підвищення концентрації гормонально-метаболических маркерів порівняно з контрольною групою, а саме: вазопресину на 70,23% ($U=271,5$; $p < 0,05$), інсуліну на 52,16% ($U=267,0$; $p < 0,05$), глюкози на 31,20% ($U=313,0$; $p < 0,05$), а також індексу інсулінорезистентності НОМА на 60,00% ($U=273,0$; $p < 0,05$)

У пацієнтів з ІХС, які не мали коронавірусної хвороби, у порівнянні з групою контролю було зафіксовано достовірне підвищення рівня вазопресину на 55,31% ($U=273,0$; $p < 0,05$), інсуліну – на 28,85% ($U=271,0$; $p < 0,05$), а також індексу НОМА – на 37,72% ($U=267,0$; $p < 0,05$), тоді як значущих відмінностей у рівні активного греліну не спостерігалось. Водночас у пацієнтів з ІХС та COVID-19 в анамнезі, виявлено статистично значуще підвищення концентрації вазопресину на 33,38% ($U=159,0$; $p < 0,05$), інсуліну – на 32,76% ($U=267,5$; $p < 0,05$), рівня глюкози – на 20% ($U=288,0$; $p < 0,05$), а також індексу НОМА – на 35,77% ($U=189,0$; $p < 0,05$) у порівнянні з хворими без COVID-19. Частка пацієнтів з інсулінорезистентністю у першій групі також була значно вищою, ніж у другій (80,64% проти 15,00%; $\chi^2=0,516$; $p < 0,001$). Крім того, у пацієнтів

основної групи відзначалося зниження рівня активного греліну на 45,71% ($U=281,5$; $p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою та на 49,20% ($U=247,5$; $p<0,05$) відносно другої групи, що свідчить про виражені метаболічні порушення, пов'язані з інсулінорезистентністю та дисбалансом глікемічного профілю.

Виявлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресинном ($r=-0,33$; $p<0,05$), інсуліном ($r=-0,25$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=-0,24$; $p<0,05$), а також позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією вазопресину та індексом НОМА ($r=+0,26$; $p<0,05$). Отримані результати свідчать про вплив нейроендокринної активації на регуляцію вуглеводного обміну та прогресування резистентності рецепторів до інсуліну у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19.

Взаємозв'язок гормонально-метаболічних маркерів та рівнем тривожно-депресивних розладів і когнітивною дисфункцією у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Взаємозв'язок рівней греліну, вазопресину та показників інсулінорезистентності з рівнем тривожно-депресивних та когнітивних розладів у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19

Показник, одиниці виміру	Тривога	Депресія	Когнітивний дефіцит
Вазопресин, пг/мл	$r=+0,30^*$	$r=+0,28^*$	$r=+0,12$
Активний грелін, пмоль/мл	$r=-0,33^*$	$r=-0,28^*$	$r=-0,28^*$
Глюкоза, ммоль/л	$r=+0,30^*$	$r=+0,31^*$	$r=+0,11$
Інсулін, мМО/мл	$r=+0,30^*$	$r=+0,31^*$	$r=+0,06$
Індекс НОМА у.о.	$r=+0,06$	$r=+0,08$	$r=+0,27^*$
Примітка. * – $p<0,05$.			



У пацієнтів з ІХС та COVID-19 в анамнезі, виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та показниками тривоги ($r=+0,30$; $p<0,05$) і депресії ($r=+0,28$; $p<0,05$). Крім того, встановлено прямі кореляційні залежності між показниками вуглеводного обміну та тривожно-депресивними розладами: концентрація глюкози асоціювалася з рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p<0,05$) і депресії ($r=+0,30$; $p<0,05$), а рівень інсуліну – з вираженістю тривоги ($r=+0,30$; $p<0,05$) і депресії ($r=+0,31$; $p<0,05$). Водночас активний грелін демонстрував зворотні кореляційні зв'язки з рівнем тривоги ($r=-0,33$; $p<0,05$) та депресії ($r=-0,28$; $p<0,05$). Також встановлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між ступенем когнітивного дефіциту та концентрацією греліну ($r=-0,28$; $p<0,05$), а також індексом НОМА ($r=+0,27$; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про значний вплив дисфункцій нейроендокринної та метаболічної регуляції на стан когнітивної та психоемоційної сфери у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19.

Зв'язок гормонально-метаболічних маркерів та параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 представлено на рисунках 5.1 та 5.2. У денний та нічний періоди були виявлені помірні прямі кореляції між рівнем вазопресину та триангулярним індексом ($r=+0,27$ та $r=+0,27$ відповідно; $p<0,05$), а також між потужностями спектрів HF ($r=+0,29$ та $r=+0,26$ відповідно; $p<0,05$) і LF ($r=+0,31$ та $r=+0,29$ відповідно; $p<0,05$), що підтверджує взаємозв'язок дисфункції вегетативної нервової системи з гуморальною регуляцією у пацієнтів з ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби. Прямі кореляційні зв'язки між рівнем вазопресину та стрес-індексом ($r=+0,28$; $p<0,05$), а також індексом централізації ($r=+0,29$; $p<0,05$) в денний період свідчать про безпосередню асоціацію між перенавантаженням функціонування ВНС та активацією вазопресину.

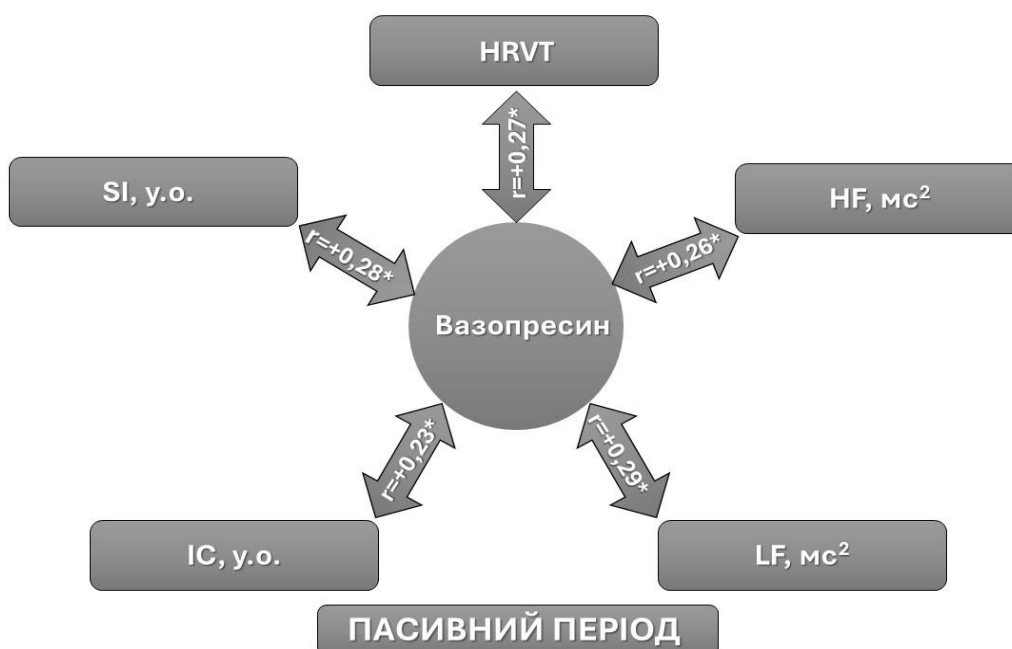


Рисунок 5.1 – Кореляційні зв'язки рівня вазопресину та параметрів ВСР у пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19.

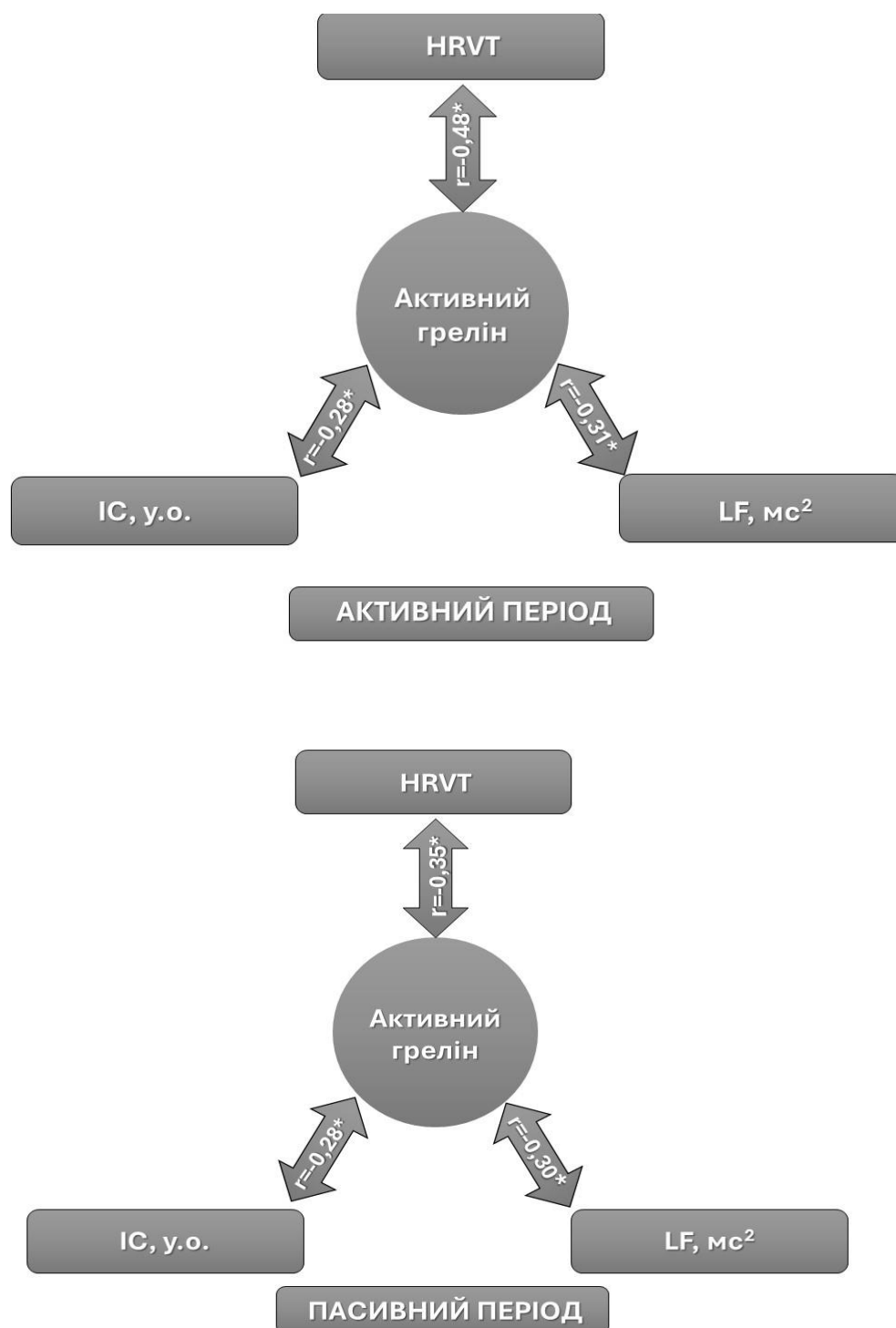


Рисунок 5.2 – Кореляційні зв'язки рівня активного греліну та параметрів ВСП у пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19.

У нічний період також виявлено помірний кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та індексом стресогенності ($r = +0,28$; $p < 0,05$), що може свідчити про порушення гальмівних механізмів автономної нервової



системи та чинити потенційно негативну прогностичну дію на перебіг ІХС після перенесеного COVID-19.

Рівень греліну мав обернений кореляційний зв'язок із триангулярним індексом як в денний, так і в нічний періоди ($r=-0,48$ та $r=-0,35$ відповідно; $p<0,05$). Крім того, спостерігалися негативні кореляційні залежності між активним греліном та SI ($r=-0,28$ та $r=-0,28$ відповідно; $p<0,05$), а також ІС ($r=-0,31$ та $r=-0,30$ відповідно; $p<0,05$). Це доводить зв'язок зниженого рівня греліну з перенапруженням адаптаційних механізмів серцево-судинної системи у даної групи пацієнтів. Водночас між показниками вуглеводного обміну та параметрами ВСР достовірних кореляцій не зафіксовано.

Взаємозв'язок структурно-функціональних змін міокарда та гормонально-метаболічних маркерів у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 наведено на рисунку 5.3. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівня вазопресину з IVRT ($r=+0,31$; $p<0,05$), СТЛА ($r=+0,25$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,41$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,30$; $p<0,05$), розміром ПП у діастолу ($r=+0,26$; $p<0,05$), а також ТЗСЛШ ($r=+0,29$; $p<0,05$). Прямі кореляційні взаємозв'язки встановлені також між концентрацією інсуліну та СТЛА ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,30$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,59$; $p<0,05$), КДІ ($r=+0,25$; $p<0,05$) та масою міокарда ЛШ ($r=+0,24$; $p<0,05$). Активний грелін мав негативний кореляційний зв'язок з КДР ($r=-0,25$; $p<0,05$), КСР ($r=-0,24$; $p<0,05$), розміром ППд ($r=-0,32$; $p<0,05$), а також ММ ЛШ ($r=-0,24$; $p<0,05$), ТЗЛШ ($r=-0,26$; $p<0,05$) та КСІ ($r=-0,26$; $p<0,05$). Вказані кореляції вказують на зв'язок змін структурно-функціональних показників міокарда та концентрації гормонально-метаболічних маркерів у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19.

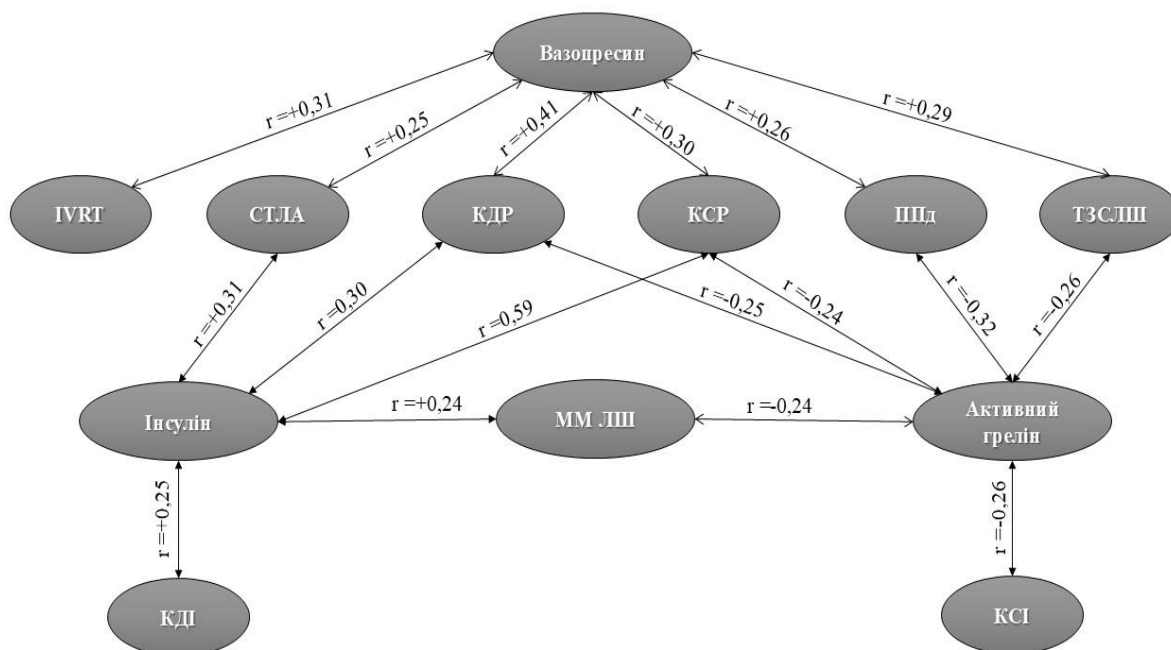


Рис. 5.3 – Кореляційні зв'язки вазопресина, інсуліна та активного греліна з показниками структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС у Long-COVID періоді спостерігаються суттєві зміни гормонально-метаболических показників, що проявляються підвищенням рівня вазопресину на 33,38%, інсуліну – на 32,76%, глюкози – на 20%, індексу НОМА – на 35,77%, а також збільшенням частки хворих з ознаками інсулінорезистентності на тлі зниження концентрації активного греліну на 49,20%. Виявлені численні кореляційні взаємозв'язки свідчать про спільні патогенетичні механізми між змінами рівня вазопресину та греліну, надмірним напруженням адаптаційних процесів, розвитком тривожно-депресивних і когнітивних розладів, дисбалансом вегетативної регуляції серцевого ритму та структурно-функціональними змінами міокарда у пацієнтів з ІХС у Long-COVID періоді.



5.2 Оцінка ефективності комбінованого лікування із включенням до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

Для виконання другого етапу дослідження хворі на ІХС, що перенесли COVID-19, розподілені на дві підгрупи відповідно до призначеної схеми лікування:

- I підгрупа (n=15) отримувала базисну терапію ІХС;
- II підгрупа (n=16) отримувала базисну терапію ІХС із включенням комбінації екзогенного L-аргініну (1000 мг двічі на добу) та фенібуту (500 мг двічі на добу) перорально. Термін лікування складав 3 місяці.

Динаміка показників, що відображають стан когнітивної функції у хворих I та II підгрупи на ІХС, після перенесеного COVID-19, під впливом проведеного лікування наведено на рис. 5.4.

У пацієнтів I підгрупи після проведення повторного тестування за шкалою MoCA через 3 місяці статистично значущих змін як за середнім балом, так і за окремими рубриками цієї шкали не спостерігалось. У рубриці «Мовлення» середній бал склав 1,60 до лікування та 1,70 після повторного обстеження на тлі базисної терапії, що в загальній динаміці складає 5,88%. У рубриці «Пам'ять», зберігалась схожа мінімальна позитивна динаміка — 2,20 бали при першому обстеженні та 2,41 бали при повторному візиті відповідно. Загальний середній бал змінився з 24,06 бали проти 25,20 бали відповідно, що відповідає покращенню когнітивного статусу на 4,52% на тлі базисної терапії ІХС, після перенесеного COVID-19.

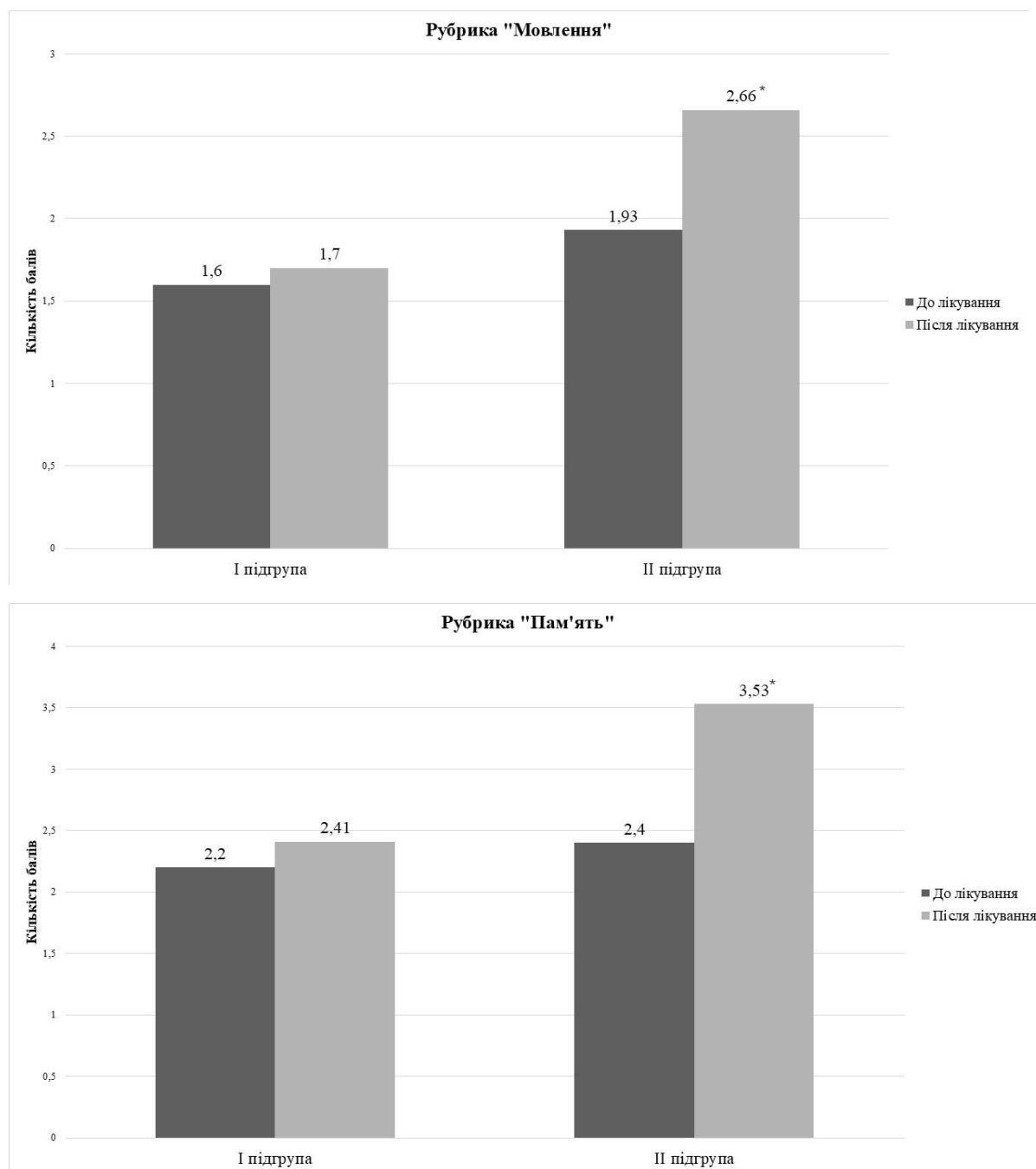


Рис. 5.4 – Динаміка когнітивних показників рубрик «Мовлення» та «Пам'ять» за шкалою MoCa під впливом лікування у хворих на ІХС, після перенесеного COVID-19.

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$).



Застосування комбінованої терапії із включенням екзогенного L-аргініну та фенібуту у пацієнтів II підгрупи супроводжувалось підвищенням середнього загального балу за результатами оцінки когнітивного статусу на 9,47% (24,09 бали проти 26,61 бали відповідно). Найбільш виражене покращення зафіксовано у категоріях «Мовлення», де середній бал зріс на 27,44% (з 1,93 до 2,66; $p<0,05$), та «Пам'ять», де збільшення відбулося на 32,01% (з 2,40 до 3,53; $p<0,05$).

Проаналізовано зміну частки пацієнтів з різним ступенем вираженості ТДР за шкалою HADS під впливом проведеного лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Частка пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 залежно від ступеня вираженості тривожно-депресивних розладів за шкалою HADS в динаміці лікування, n (%)

Показник	I підгрупа (n=15)		II підгрупа (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Відсутність тривоги	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (25,00%)
Відсутність депресії	4 (26,67%)	3 (20,00%)	5 (31,25%)	6 (37,50%)
Субклінічна тривога	2 (13,33%)	2 (13,33%)	3 (18,75%)	6 (37,50%)*
Субклінічна депресія	6 (40,00%)	6 (40,00%)	2 (12,50%)	7 (43,75%)
Клінічно виражена тривога	13 (86,67%)	13 (86,67%)	13 (81,25%)	6 (37,50%)*
Клінічно виражена депресія	5 (33,33%)	6 (40,00%)	9 (56,25%)	3 (18,75%)*

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p<0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона.



Через три місяці після проведення комбінованої терапії із застосуванням екзогенного L-аргініну та фенібуту у пацієнтів II підгрупи спостерігалось більш виражене зниження тривожно-депресивних симптомів порівняно з підгрупою, яка отримувала лише стандартну схему лікування ІХС. Зокрема, в II підгрупі відзначалося зростання кількості пацієнтів без клінічних ознак тривоги (з 0 до 4 осіб), а також збільшення частки хворих із субклінічно вираженою тривогою (з 3 до 6 осіб) ($\chi^2=0,224$; $p<0,05$), що відбулося за рахунок зменшення числа пацієнтів із клінічно вираженою тривогою (з 13 до 6 осіб) ($\chi^2=0,272$; $p<0,05$). Крім того, зросла частка пацієнтів із субклінічною депресією (з 2 до 7 осіб) ($\chi^2=0,252$; $p<0,05$), що супроводжувалося зменшенням кількості хворих із клінічно вираженою депресією (з 9 до 3 осіб) ($\chi^2=0,268$; $p<0,05$). У пацієнтів I підгрупи значущих змін у показниках тривожно-депресивного спектру не зафіксовано. Загальна динаміка змін цих параметрів за шкалою HADS відображена на рисунках 5.5 та 5.6.

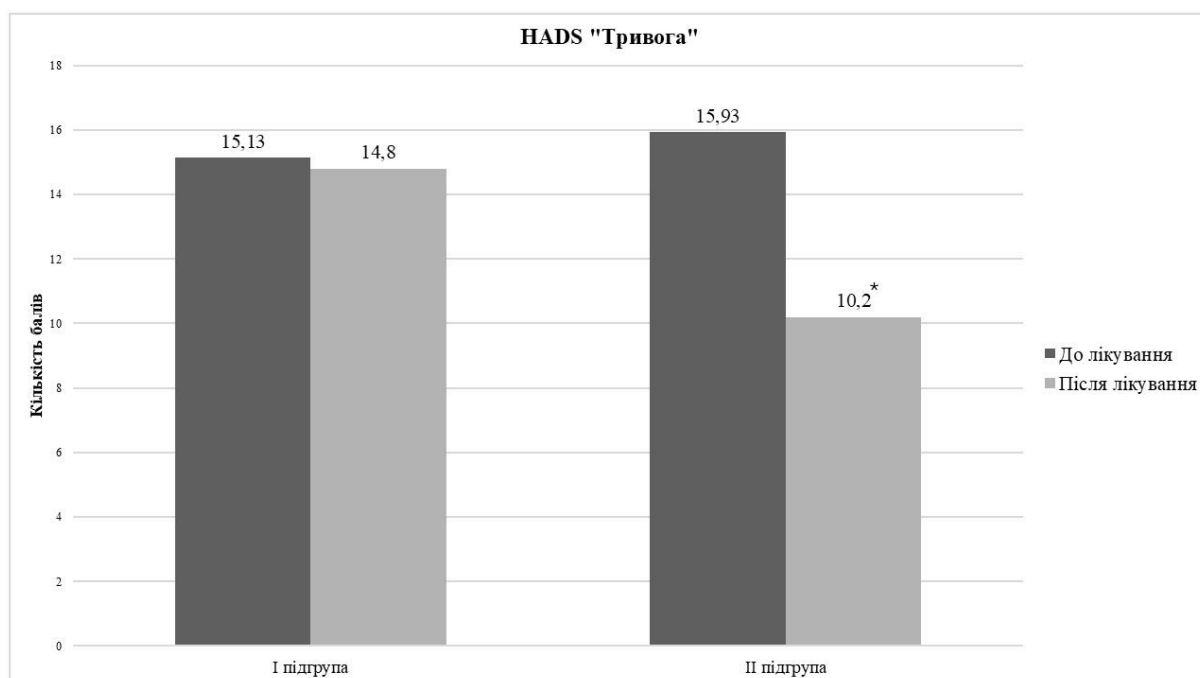


Рисунок 5.5 – Загальна динаміка змін тривожно-депресивних показників за шкалою HADS.

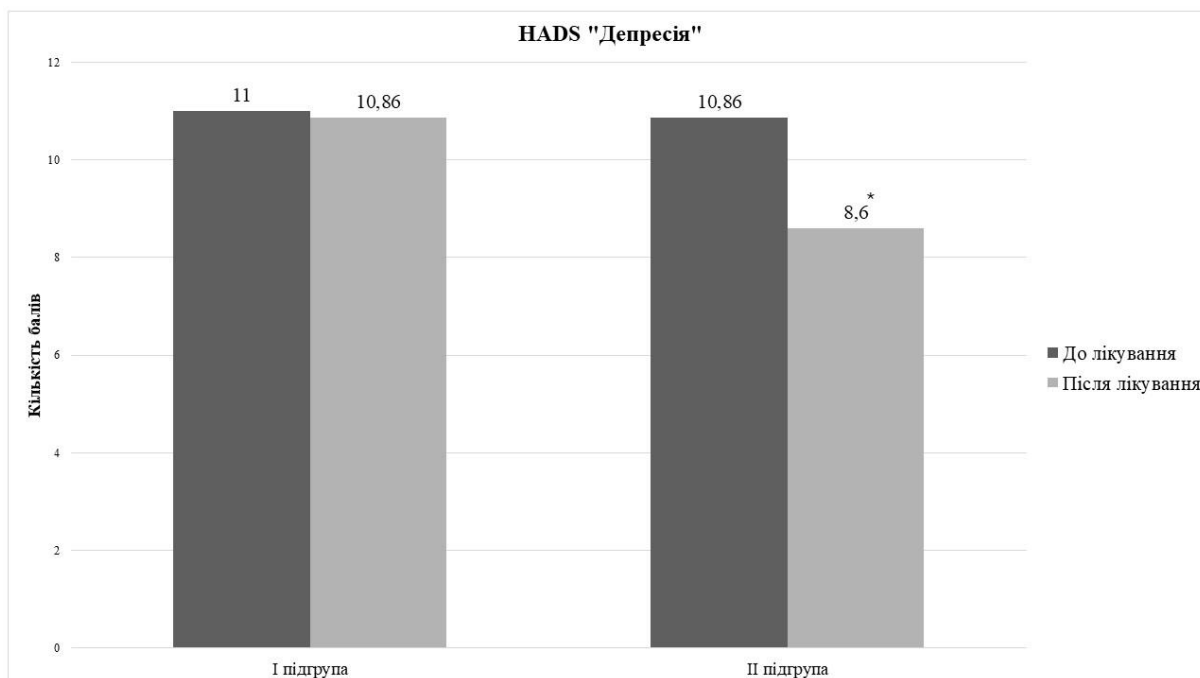


Рисунок 5.6 – Динаміка змін тривожно-депресивних показників за шкалою HADS серед хворих з ІХС після перенесеного COVID-19 до та через 3 місяці після проведенного лікування.

Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$).

У пацієнтів, яким додатково була призначена комбінація L-аргініну та фенібуту, визначалось достовірне ($p < 0,05$) зниження загального середнього балу в рубриці «Тривога» на 35,97% (15,93 бал проти 10,20 бали) порівняно з I підгрупою, де відсоток склав 2,18% (15,13 бали проти 14,80 бали) відповідно. Загальний середній бал в рубриці «Депресія» мав більш виражене зменшення ($p < 0,05$) саме у пацієнтів II підгрупи на 20,81% (10,86 бала проти 8,60 бала) порівняно з пацієнтами, що отримували базисну терапію ІХС, у яких зміна склала лише 1,27% (11,00 балів проти 10,86 бала) відповідно.

Динаміку змін структурно-функціональних показників серця у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, на тлі проведеної терапії наведено у таблиці 5.4.



595893658867767

Таблиця 5.4 – Структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 на тлі проведеного лікування, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I підгрупа (n=15)		II підгрупа (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
САТ, мм рт. Ст.	130,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 135,00)	137,50 (130,00; 140,00)	130,00 (120,00; 140,00)
ДАТ, мм рт. Ст.	80,00 (80,00; 90,00)	80,00 (80,00; 80,00)	80,00 (80,00; 82,50)	80,00 (75,00; 80,00)
ЛПД, см	3,31 (2,87; 3,80)	3,30 (2,85; 3,80)	3,35 (2,78; 3,99)	3,36 (2,78; 3,99)
ППД, см	4,10 (3,81; 4,34)	4,08 (3,82; 4,30)	4,05 (3,78; 4,26)	3,35 (3,26; 4,06)*
ПШД, см	3,37 (3,03; 3,51)	3,37 (3,00; 3,43)	3,26 (2,95; 3,42)	3,08 (2,85; 3,31)
КСР ЛШ, см	3,86 (3,73; 4,00)	3,81 (3,70; 4,00)	3,82 (3,74; 3,96)	3,02 (3,00; 3,68)*
КДР ЛШ, см	5,56 (5,23; 5,90)	5,53 (5,20; 5,67)	5,36 (4,83; 5,76)	4,78 (4,70; 4,90)*
КСО ЛШ, мл	56,00 (42,00; 60,00)	55,50 (42,00; 58,50)	56,50 (40,00; 63,50)	51,50 (40,00; 55,00)
КДО ЛШ, мл	122,00 (118,00; 179,00)	118,00 (112,00; 167,00)	119,00 (92,00; 175,00)	109,00 (92,00; 157,00)*
КСІ ЛШ, мл/м ²	27,63 (21,71; 36,61)	27,62 (20,98; 36,60)	25,11 (20,61; 33,55)	24,88 (20,60; 28,17)



5958936588677767

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
КДІ ЛШ, мл/м ²	62,82 (51,17; 83,89)	60,01 (51,11; 80,58)	60,95 (45,81; 78,81)	55,22 (45,81; 70,88)
СТЛА, мм рт. Ст.	27,00 (25,00; 30,00)	26,50 (25,00; 29,00)	27,00 (26,00; 28,50)	23,00 (22,00; 24,00)*
ТМШП, см	1,01 (1,00; 1,10)	1,00 (1,00; 1,11)	1,00 (0,91; 1,17)	1,00 (0,91; 1,11)
ТЗС ЛШ, см	1,00 (0,90; 1,04)	1,00 (0,91; 1,02)	0,96 (0,91; 1,05)	0,94 (0,86; 0,97)
ВТС, у. о.	0,36 (0,34; 0,38)	0,35 (0,34; 0,36)	0,39 (0,34; 0,42)	0,41 (0,37; 0,43)
ММЛШ, г	258,00 (198,00; 288,00)	249,00 (196,00; 283,00)	264,50 (221,50; 280,50)	214,00 (196,50; 219,00)*
ІММЛШ, г/м ²	121,16 (108,47; 142,18)	116,00 (108,21; 143,14)	124,24 (106,66; 140,93)	99,77 (94,38; 112,34)*
ФВ ЛШ, %	55,00 (45,00; 63,00)	53,00 (42,00; 61,00)	54,50 (43,00; 58,00)	64,50 (58,00; 66,00)*
Ve/Va	0,88 (0,76; 0,98)	0,90 (0,80; 0,98)	0,82 (0,78; 0,97)	0,94 (0,90; 1,00)*
IVRT	88,00 (87,00; 96,50)	90,50 (88,00; 95,00)	89,50 (87,00; 94,00)	92,50 (91,50; 94,50)
DT	194,00 (188,00; 200,00)	194,00 (188,00; 200,00)	200 (190,00; 202,00)	200,00 (190,00; 201,00)
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).				



У пацієнтів I підгрупи, що отримували базисну терапію, через 3 місяці після проведеного лікування спостерігались тенденція до зменшення КДО ЛШ на 4,32% (139,00 проти 133,00; $p \approx 0,07$), збільшення показників транмітрального кровотоку: Ve/Va на 2,22% (0,88 проти 0,90; $p \approx 0,07$) та IVRT на 2,76% (88,00 проти 90,50; $p \approx 0,06$).

Лише в підгрупі пацієнтів, які на тлі базисної терапії отримували екзогенний L-аргінін та фенібут, були зафіксовані статистично значущі зміни показників кардіального ремоделювання. Зокрема, спостерігалось зменшення розміру ППд на 17,28% (з 4,05 см до 3,35 см; $p < 0,05$), КСР ЛШ на 20,94% (з 3,82 см до 3,02 см; $p < 0,05$), КДР ЛШ на 10,82% (з 5,36 см до 4,78 см; $p < 0,05$), КСО ЛШ на 8,40% (з 119,00 мл до 109,00 мл; $p < 0,05$), а також СТЛА на 14,81% (з 27,00 мм рт. ст. до 23,00 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Крім того, відзначалося зниження ММ ЛШ на 19,09% (з 264,50 г до 214,00 г; $p < 0,05$) та IMM ЛШ на 19,70% (з 124,24 г/м² до 99,77 г/м²; $p < 0,05$) у пацієнтів II підгрупи. На тлі проведеного лікування у пацієнтів цієї підгрупи також зафіксовано поліпшення систолічної функції ЛШ, що підтверджувалось зростанням ФВ ЛШ на 10,50% (з 54,00% до 64,50%; $p < 0,05$). Виявлена позитивна динаміка показників транмітрального кровотоку: тенденція до зростання співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Ve/Va) на 12,77% (з 0,82 до 0,94; $p < 0,05$) у групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з включенням L-аргініну та фенібуту.

Динаміку показників, що характеризують енергетичну вартість роботи міокарда, під впливом проведеного лікування у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 5.5.



5958936588677767

Таблиця 5.5 – Зміни показників енергетичної роботи міокарда у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19 через 3 місяця на тлі проведеної терапії, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I підгрупа (n=15)		II підгрупа (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ШЖ, мм рт.ст./мл	1,90 (1,52; 2,93)	2,08 (1,52; 3,03)	1,97 (1,58; 2,94)	1,96 (1,62; 3,00)
АЖ, мм рт.ст./мл	1,74 (1,01; 2,54)	1,76 (1,02; 2,13)	1,74 (1,00; 2,34)	1,72 (1,05; 2,46)
ШАС	0,77 (0,50; 1,00)	0,77 (0,50; 1,00)	0,69 (0,41; 1,49)	0,68 (0,43; 1,48)
ПЕ, мм рт.ст.×мл/м ²	2660,63 (1935,00; 2864,25)	2556,00 (1656,00; 2439,00)	2511,00 (1890,00; 2628,00)	2088,00 (1831,50; 2351,25)*
УР, мм рт.ст.×мл/м ²	4534,00 (3464,00; 6784,00)	4264,00 (3032,00; 6568,00)	4522,50 (3808,00; 6910,00)	3211,00 (2664,00; 5200,00)*
ЗТО, мм рт.ст.×мл/м ²	7474,00 (6502,50; 10863,00)	7344,00 (5688,00; 10854,00)	7732,00 (5193,00; 11582,00)	6012,00 (5228,00; 9540,00)*
МЕР ЛШ, %	0,70 (0,64; 0,80)	0,72 (0,63; 0,80)	0,69 (0,54; 0,83)	0,70 (0,56; 0,81)

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).

У підгрупі, що отримували базисну терапію, не встановлено статистично значущих відмінностей в показниках енергетичної роботи міокарда. В той час, у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію L-аргініном та фенібуттом, відмічалось зниження показників ПЕ на 16,85% (2511,00 проти 2088,00; p<0,05), УР на 28,99% (4522,50 проти 3211,00; p<0,05), ЗТО на 22,25% (8732,00 проти 6012,00; p<0,05), що свідчить про зниження навантаження на міокард на тлі проведеної терапії і може попереджувати його подальше ремоделювання.



595893658867767

Динаміку показників ВСР під впливом проведеного лікування у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Зміни показників ВСР у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19 через 3 місяця на тлі проведеної терапії, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	I підгрупа (n=15)		II підгрупа (n=16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	130,00 (120,00; 134,00)	136,50 (125,00; 139,00)	137,50 (130,00; 140,00)	139,50 (122,50; 144,00)
SDNNi, мс	39,00 (26,50; 48,00)	46,00 (36,00; 55,50)	37,75 (23,00; 46,20)	45,95 (37,45; 53,80)*
rMSSD, мс	16,00 (10,00; 17,00)	18,50 (11,00; 20,50)	16,00 (9,50; 19,50)	17,00 (10,50; 20,00)
rMSSD, %	1,25 (0,90; 2,15)	1,65 (0,90; 2,80)	1,35 (0,70; 2,90)	2,11 (1,01; 3,05)*
HRVT	24,00 (21,50; 30,00)	29,00 (23,50; 36,00)	22,60 (17,75; 26,40)	32,90 (25,70; 40,05)*
LF, мс ²	406,00 (381,00; 489,00)	494,00 (390,50; 544,00)*	481,00 (405,50; 575,50)	545,50 (466,00; 640,00)*
HF, мс ²	499,00 (301,00; 545,00)	464,00 (335,00; 524,00)	568,00 (230,00; 653,00)	298,00 (213,00; 354,00)*
LF/HF	0,90 (0,90; 1,01)	1,11 (0,98; 1,27)*	0,91 (0,81; 1,01)	1,62 (1,18; 1,83)*
VLF, мс ²	600,00 (387,00; 717,00)	681,00 (432,00; 739,00)	555,00 (282,00; 736,00)	679,00 (528,50; 752,50)*
SI, у. о.	387,00 (270,00; 440,00)	336,00 (302,00; 401,00)	449,00 (262,50; 520,50)	237,00 (210,00; 318,00)*
IC, у. о.	1,10 (0,86; 1,35)	1,08 (0,80; 1,12)	1,08 (0,77; 1,79)	1,06 (0,66; 1,34)



595893658867767

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
Пасивний період				
mRR, мс	157,00 (129,00; 166,00)	152,00 (135,00; 167,50)	161,50 (142,00; 173,00)	156,50 (141,00; 168,00)
SDNNi, мс	39,60 (24,50; 51,50)	42,20 (31,50; 50,70)*	37,40 (26,00; 44,00)	52,95 (40,30; 58,90)*
rMSSD, мс	17,00 (11,00; 19,00)	17,50 (11,00; 20,50)	16,00 (9,50; 19,50)	17,00 (10,50; 20,00)
rMSSD, %	1,30 (0,95; 2,40)	1,80 (0,90; 3,00)	1,33 (0,72; 2,80)	2,21 (1,11; 3,16)*
HRVT	24,50 (20,50; 31,00)	26,50 (22,00; 34,00)	24,80 (17,75; 26,40)	34,70 (25,70; 40,05)*
LF, мс ²	382,00 (354,00; 496,00)	402,00 (362,50; 505,00)*	374,00 (343,50; 503,00)	345,50 (278,00; 553,50)*
HF, мс ²	471, 50 (280,00; 561,00)	498,50 (306,00; 594,00)	498,00 (259,00; 583,00)	562,00 (224,00; 611,00)*
LF/HF	0,90 (0,80; 1,01)	1,02 (0,94; 1,11)*	0,87 (0,79; 1,04)	1,71 (1,21; 1,90)*
VLF, мс ²	611,00 (366,00; 700,00)	687,00 (426,00; 706,00)	564,00 (382,00; 741,00)	691,00 (534,50; 771,50)*
SI, у. о.	388,00 (265,50; 410,00)	322,00 (280,50; 398,00)	451,00 (248,50; 517,00)	222,00 (201,00; 294,00)*
IC, у. о.	1,09 (0,80; 1,30)	1,08 (1,02; 1,22)	1,07 (0,87; 1,24)	1,01 (0,66; 1,34)
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).				

У пацієнтів з ІХС після перенесеної інфекції COVID-19, що отримували базисну терапію, визначалась помірна позитивна динаміка



змін загальної варіабельності серцевого ритму. Так в активний період відмічалось збільшення показників SDNNi на 15,22% (39,00 проти 46,00, $p < 0,05$), rMSSD, % на 24,24% (1,25 проти 1,65; $p < 0,05$), а також HRVT на 17,24% (24,50 проти 26,50; $p < 0,05$). В пасивний період статистично значущими були зміни параметра rMSSD, % на 27,78% (1,30 проти 1,80; $p < 0,05$), на тлі тенденції до збільшення SDNNi, мс на 6,16% (39,60 проти 42,20; $p \approx 0,06$). Серед спектральних показників у пацієнтів, що отримували лише базисну терапію, в денний час спостерігалось достовірне збільшення LF на 17,81% (382,00 проти 402,00; $p < 0,05$), співвідношення LF/HF на 18,92% (0,90 проти 1,11; $p < 0,05$), з формуванням тенденції до зниження HF на 7,01% (499, 00 проти 464,00; $p \approx 0,08$), визначалась тенденція до помірного зниження стрес-індексу на 13,18% (387,00 проти 336,00; $p \approx 0,06$). Аналіз спектральних показників в пасивний період продемонстрував зростання симпатичної активації LF на 4,98% (382,00 проти 402,00; $p < 0,05$), а також симпато-парасимпатичного балансу на 11,76% (0,90 проти 1,02; $p < 0,05$), при цьому для даної групи пацієнтів ці показники не досягають референтних значень адекватної регуляції, що свідчить про збереження порушень ВСР.

У пацієнтів, що отримували додатково до базової терапії екзогенний L-аргніні та фенібут, визначалась позитивна динаміка загальної ВСР, як в активний, так і в пасивний періоди за рахунок збільшення SDNNi на 17,85% (37,75 проти 45,95; $p < 0,05$) та 29,37% (37,40 проти 52,95; $p < 0,05$), rMSSD, % на 36,02% (1,35 проти 2,11; $p < 0,05$) та 39,82% (1,33 проти 2,21; $p < 0,05$), HRVT на 31,31% (24,80 проти 34,70; $p < 0,05$) та 28,53% (24,80 проти 34,70; $p < 0,05$) відповідно. При аналізі спектральних показників спостерігалась позитивна динаміка до врівноваження симпато-парасимпатичного балансу в активний та пасивний період. Так, при оцінці змін в активному періоді визначається достовірне збільшення LF на 11,82% (481,00 проти 545,50; $p < 0,05$) на тлі вираженого зниження



показника парасимпатичного впливу HF на 47,54% (568,00 проти 298,00; $p < 0,05$), збільшення показників LF/HF на 43,83% (0,91 проти 1,62; $p < 0,05$), а VLF на 18,26 (555,00 проти 679,00; $p < 0,05$). В пасивний період навпаки, відмічається зниження симпатичної ланки LF на 7,62% (374,00 проти 345,00; $p < 0,05$), на тлі зростання парасимпатичної активності HF на 11,39% (498,00 проти 562,00; $p < 0,05$), а також значного зростання симпатопарасимпатичного відношення на 49,12% (0,87 проти 1,71; $p < 0,05$), з тенденцією до нормалізації регуляторної активності ВНС. Стрес-індекс мав достовірне зменшення в активний та пасивний період, а саме на 47,22% (449,00 проти 237,00; $p < 0,05$) та 50,78 % (1,08 проти 1,06; $p < 0,05$) відповідно, в той час як індекс централізації ІС в активний період мав тенденцію до зменшення на 1,85% (1,08 проти 1,06; $p \approx 0,07$) та 5,61% (1,07 проти 1,01; $p \approx 0,07$) в пасивний період відповідно.

Отже, у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 на тлі комбінованого лікування із включенням екзогенного L-аргніну та фенібуту, спостерігається редукція показників тривожно-депресивного спектру, а також покращення когнітивного статусу за шкалою MoCA, відмічається позитивна динаміка структурно-функціонального стану міокарда (ППД, КСО ЛШ, КДО ЛШ, СТЛА, ММ ЛШ, ІММ ЛШ, ФВ), а також відновлення його енергетичних витрат на тлі покращення регуляторної активності серцевої діяльності за рахунок стабілізації показників ВСР, зменшення стрес-індексу в активний та пасивний періоди.

Резюме

У пацієнтів із ІХС у Long-COVID періоді виявлено значні зміни гормонально-метаболічних маркерів у порівнянні як із контрольною групою, так і з хворими на ІХС без COVID-19. Зокрема, спостерігалось підвищення концентрації вазопресину, інсуліну, індексу НОМА та



зниження рівня активного греліну. Частка пацієнтів з інсулінорезистентністю в 1-й групі була достовірно більшою, ніж у 2-й групі. Аналіз кореляційних взаємозв'язків показав наявність зворотних асоціацій між рівнем греліну та вазопресину, інсуліну, індексом НОМА, а також прямого кореляційного зв'язку між рівнем вазопресину та індексом НОМА. Крім того, у пацієнтів з ІХС у Long-COVID періоді встановлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між гормонально-метаболічними маркерами, нейровегетативними порушеннями та структурно-функціональними змінами серця. Під впливом комбінованого лікування із застосуванням екзогенного L-аргініну та фенібуту у пацієнтів із перенесеним COVID-19 зафіксовано достовірне зниження вираженості тривожно-депресивних розладів, покращення когнітивної функції, збільшення загальної ВСР, зменшення вегетативного дисбалансу та стрес-індексу як в активний, так і в пасивний періоди. Також відзначалася позитивна динаміка показників, що характеризують структурно-функціональний стан серця та енергетичну ефективність його роботи.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [156, 157, 158, 159].



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ішемічна хвороба серця – одна з найскладніших і соціально важливих проблем сучасної медицини, оскільки є основною причиною передчасної смерті й інвалідизації працездатного населення у всіх економічно розвинених країнах світу [160]. Водночас пандемія COVID-19 сприяла не лише збільшенню летальності, а й стала причиною декомпенсації наявних серцево-судинних захворювань, перш за все ІХС, АГ та серцевої недостатності [161]. Незважаючи на розроблені лікувально-діагностичні алгоритми лікування гострого періоду коронавірусної хвороби, актуальним залишається дослідження особливостей лікування більш віддалених наслідків перенесеного COVID-19, які позначають терміном Long-COVID синдром. Відповідно до визначення ВООЗ, Long-COVID є комплексом симптомів, що розвинулись внаслідок інфікування вірусом SARS-CoV-2 і тривають від 3 до 12 місяців після завершення гострої стадії захворювання [162]. На сьогодні існує обмежена кількість досліджень, які присвячені клінічним особливостям та тактиці ведення пацієнтів з ІХС, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19, тому актуальним залишається пошук оптимальних лікувально-діагностичних алгоритмів для даної категорії хворих.

З цією метою у дисертаційній роботі проаналізовано клінічні особливості, структурно-функціональні зміни серця, вегетативні, тривожно-депресивні, когнітивних розлади, активність маркерів нейрогуморальної, метаболічної дисрегуляції у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 та їх динаміка під впливом комбінованої фармакотерапії.

Для участі у дослідженні було залучено 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК (вік 69,0 (64,0; 76,0) років, чоловіків 19



осіб (26,76%), жінок 52 особи (73,24%). Робота складалася з двох етапів. На першому етапі хворих поділено на дві групи: 1 група (основна) – 31 хворий на ІХС у Long-COVID періоді (через 12 тижнів і більше після завершення гострого періоду COVID-19); 2 група (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі коронавірусної хвороби.

Під час другого етапу дослідження хворих на ІХС, що перенесли COVID-19, було розподілено на 2 підгрупи залежно від призначеної медикаментозної терапії: I підгрупа (n=15) отримувала базисну терапію ІХС; II підгрупа (n=16) отримувала базисну терапію ІХС із додаванням комбінації екзогенного L-аргініну у дозуванні 1000 мг двічі на добу та фенібуту 500 мг двічі на добу перорально. Тривалість лікування склала 3 місяці від моменту призначення.

Під час першого етапу дослідження нами виявлено, що у хворих на ІХС, які перенесли коронавірусну хворобу, спостерігається достовірне зростання показників кардіального ремоделювання у порівнянні з пацієнтами з ІХС без COVID-19, а саме: розміру ЛПд на 13,03% (U=368,5; p<0,05), ППд на 19,81% (U=170,5; p<0,05), ПШд 23,21% (U=220,0; p<0,05), КДР ЛШ на 15,14% (U=220,0; p<0,05) та КСР ЛШ на 3,65% (U=359,0; p<0,05), КДО ЛШ на 20,00% (U=427,5; p<0,05), КСО ЛШ на 20,69% (U=389,0; p<0,05), КДІ ЛШ на 17,76% (U=440,0; p<0,05), КСІ ЛШ на 17,85% (U=433,5; p<0,05). У пацієнтів з ІХС після COVID-19 виявлено підвищення СТЛА на 18,52% (U=87,0; p<0,05), КСТ ЛШ на 7,69% (U=351,0; p<0,05), ММ ЛШ на 30,98% (U=182,5; p<0,05), ІММ ЛШ на 24,88% (U=204,5; p<0,05), на тлі суттєвого зменшення ФВ ЛШ на 6,31% (U=379,0; p<0,05). У хворих 1-ої групи виявлено, що співвідношення V_e/V_a менше на 22,89% (U=315,0; p<0,05), а IVRT більше на 21,59% (U=16,0; p<0,05) у порівнянні з пацієнтами 2-ої групи. Достовірно більшою була частота виявлення ДД ЛШ у хворих на ІХС після COVID-19 порівняно з пацієнтами з ІХС без COVID-19 в анамнезі (24 (77,41%) проти



21 (52,50%); $\chi^2=0,248$; $p<0,05$). Отримані нами дані підтверджуються роботами інших вчених. Зокрема, у роботі Нетяженко В.З. та співавт. (2023) гемодинамічні зміни та параметри кардіального ремоделювання у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної інфекції проявлялись зниженням показників систолічної та діастолічної функції ЛШ, збільшенням об'ємних та лінійних параметрів обох шлуночків, підвищенням СТЛА, а також збільшенням кінцевого діастолічного об'єму ЛШ, що супроводжувалось автономною дисрегуляцією серцевої діяльності [88]. Автори вважають, що SARS-CoV-2 через вплив на функцію мозкових центрів сприяє домінуванню центральних симпатичних впливів з погіршенням діяльності ВНС та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Проте у нашому дослідженні окрім змін лівих камер серця спостерігалась також дилатація ПП та ПШ. Це збігається з думкою науковців, які продемонстрували ознаки дилатації і дисфункції ПШ у осіб із важким перебігом COVID-19 через його фізіологічний зв'язок з системою легеневого кровообігу [163, 164]. Так, у дослідженні Yishay Szekely та співавт. (2020 р.) доведено, що зміни геометрії правих відділів серця пов'язані з підвищенням опору легневих судин та/або легеневого тиску. При цьому пацієнти з дилатацією ПШ мали нижчий рівень насичення крові киснем, підвищений тиск наповнення ЛШ та концентрацію D-димеру, мозкового натрійуретичного пептиду, тропоніну-I, C-реактивного протеїну, що свідчить про багатогранне походження міокардіального ураження при COVID-19. Деякі автори зазначають, що зниження градієнту транссептального тиску між ПШ і ЛШ при коронавірусній хворобі COVID-19 може призвести до випинання міжлуночкової перетинки та аномальній орієнтації спіральних міофібрил і, як наслідок, зниженню систолічної функції серця [165].

У роботі іноземних вчених. (С. Catena та співавт. 2020 рік) відмічалось збільшення товщини стінок ЛШ та ММ ЛШ, а також вірогідні



порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на COVID-19 у віддалений період, які мали позитивний тропоніновий тест під час госпіталізації до стаціонару [24]. У нашому дослідженні у пацієнтів з ІХС та перенесеним COVID-19 в анамнезі також спостерігалось вірогідне збільшення ММ ЛШ, ІММ ЛШ, однак товщина стінок ЛШ суттєво не відрізнялась в обох групах.

У нашому дослідженні виявлено, що у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 вірогідно частіше реєструється ДД ЛШ та спостерігаються більш суттєві зміни показників трансмітрального кровотоку. Порушення процесів шлуночкової релаксації після перенесеного COVID-19 були також встановлені у дослідженні Rohan Magoon (2021). Автор пов'язує це із сукупністю факторів, таких як активація системного запалення, дисфункція ендотелію, гіпоксія міокарда, мікросудинний тромбоз, порушення міжшлуночкової взаємодії, що може сприяти формуванню ДД ЛШ із подальшим розвитком та прогресуванням СН у хворих із перенесеним COVID-19 [166].

Слід зазначити, що в нашому дослідженні не виявлено відмінностей показників жорсткості міокарда між обома групами, що певним чином обмежується обсягом проведеного дослідження та більш віддаленим періодом спостереження. Проте у роботі Zouheir Ibrahim Bitar (2021) зміни жорсткості міокарда ЛШ та структурних показників серця було виявлено у третини пацієнтів у гострому періоді коронавірусної інфекції, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії, що пояснюється тривалою гіпоксією на тлі гіповолемії та артеріальної гіпотензії, а також порушенням формування колагену внаслідок активації прозапальних цитокінів [167].

На сьогодні бракує досліджень, які б висвітлювали енергетичну складову роботи міокарда ЛШ у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19. У нашому дослідженні визначалось, що пацієнти основної групи мали значно вищі параметри енергетичних витрат при роботі ЛШ. Зокрема



у пацієнтів основної групи спостерігалось зростання показників УР на 14,77%, ПЕ на 34,68% ($U=316,5$; $p<0,05$) та ЗТО на 17,78% ($U=373,0$; $p<0,05$), що свідчить про вплив перенесеного COVID-19 на показники енергетичної роботи міокарда ЛШ у хворих на ІХС.

Сучасні наукові дослідження підтверджують наявність порушень енергетичної регуляції в міокарді, зумовлених дисфункцією ключових механізмів транспорту та утилізації енергетичних субстратів. Зокрема, встановлено зниження активності транспортних білків, що забезпечують перенесення метаболітів через клітинні та мітохондріальні мембрани, а також зменшення активності ферментів, залучених у процеси гліколізу та окисного фосфорилювання. Додатково виявлено зниження експресії структурних і функціональних білків у кардіоміоцитах, що потенційно обмежує ефективність мітохондріального енергозабезпечення і сприяє розвитку енергетичної недостатності серцевого м'яза [168]. Збільшення енергетичних затрат при роботі міокарда у пацієнтів основної групи може бути пов'язано з уповільненням гліколізу та окисних реакцій мітохондрій, зменшенням експресії білків у кардіоміоцитах, що знижує швидкість відновлення міокарда та збільшує ризик декомпенсації ІХС у хворих із перенесним COVID-19.

Доведено, що наявність перенесеного COVID-19 у хворих на ІХС достовірно значно підвищує ризик виникнення дилатації ЛШ в 5,6 разів (95% ДІ 1,71-18,29; $p<0,05$), гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів (95% ДІ 1,79-5,91; $p<0,05$), діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів (95% ДІ 0,91-2,29; $p<0,05$), а також асоціюється зі збільшення енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів (95% ДІ 0,68-4,02; $p<0,05$), що доводить негативний вплив перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 на прогресування процесу кардіоваскулярного ремоделювання.

Наявність в анамнезі COVID-19 чинить вплив на психовегетативний стан у хворих з ІХС. У нашому дослідженні за



результатами анкетування з використанням шкали HADS пацієнтів з ІХС, після перенесеного COVID-19, встановлено збільшення частоти виявлення ТДР, а також більш високий рівень тривожного (16 (10; 24) проти 10 (9; 13) балів; $p < 0,05$) та депресивного компонентів (14 (8; 20) проти 11 (10; 12) балів; $p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами без COVID-19. При цьому у хворих обох груп виявлено домінування тривоги над депресією. Отримані дані співпадають із результатами дослідження Minglan Wu (2022), у якому у хворих в пост-ковідному періоді частіше реєструвались розлади тривожно-депресивного спектру з переважанням тривожного компоненту [169]. Ключовим нейрогуморальним механізмом формування тривожно-депресивних розладів у таких пацієнтів є дисрегуляція ренін-ангіотензинової системи, що опосередковує нейроімунні процеси, пов'язані з розвитком психовегетативних дисфункцій. Доведено, що знижена експресія АПФ-2 спричиняє надмірну активацію симпатичної нервової системи, порушення транспорту триптофану, зниження синтезу 5-гідрокситриптамину (серотоніну) у центральній нервовій системі, що, у свою чергу, підвищує вразливість психіки до стресових факторів. Крім того, рецептори АПФ-2 у гіпоталамусі беруть участь у регуляції синтезу кортикотропін-релізінг-гормону, який є важливим медіатором стресової відповіді. Надлишкова активація цієї системи впливає на біосинтез глюкокортикоїдів через механізми негативного зворотного зв'язку, що підвищує ризик нейронального ушкодження та розвитку дисфункції центральної нервової системи [170].

Нами встановлено, що пацієнти з ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби мали нижчі показники когнітивного статусу за шкалою MoCa 24 (22; 26) проти 28 (26; 30) бали ($p < 0,05$). За даними дослідження А. Jaywant і співавт. (2021) пацієнти з COVID-19 також характеризувались більш вираженим когнітивним дефіцитом, порівняно з групою, що не була інфікована Sars-Cov-2. Вважається, що розвиток цього



стану зумовлений нейроваскулярною дисфункцією, яка асоціюється з тривалою гіпоксією, активацією системного запального процесу, підвищенням концентрації прокоагулянтних маркерів і прозапальних цитокінів. Це, у свою чергу, спричиняє дисрегуляцію різних типів нейронних клітин, порушення гомеостатичних механізмів та пластичності мієліну, індукцію нейротоксичної реактивності астроцитів, а також пригнічення функціональної активності нейронних мереж [171].

Значний внесок у розвиток когнітивного дефіциту після перенесеного COVID-19 відіграють ТДР, що підтверджується встановленим нами зворотнім кореляційним зв'язком між сумарним рівнем тривоги і депресії та вираженістю когнітивних порушень у хворих на ІХС з перенесеним COVID-19 ($r=-0,36$; $p<0,05$). Аналогічні кореляції відмічені у результатах інших досліджень [172, 173]. Так, у роботі Miskowiak K.W. та співавт. когнітивні порушення асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії у більшості пацієнтів з COVID-19 через чотири місяці після виписки зі стаціонару [172]. Дослідники наголошують на двосторонньому характері виявленого взаємозв'язку: значні когнітивні порушення сприяють поглибленню тривожно-депресивних симптомів, оскільки ускладнюють адаптацію до щоденних когнітивних викликів. Водночас виражені прояви тривоги та депресії негативно впливають на когнітивну продуктивність, що призводить до зниження показників при проведенні нейропсихологічного тестування.

У нашій роботі аналіз показників ВСР в активний період встановив, що у пацієнтів з ІХС після COVID-19 спостерігається достовірне збільшення LF на 60,08% ($U=296,0$; $p<0,01$) та HF на 25,86% ($U=338,0$; $p<0,05$); збільшення співвідношення LF/HF 24,13% ($U=336,0$; $p<0,05$), а також зростання SI у 1,84 рази ($U=388,0$; $p<0,05$) та IC у 1,42 рази ($U=388,0$; $p<0,05$). В пасивний період визначалось достовірне збільшення LF на 80,18% ($U=342,0$; $p<0,05$), HF на 57,73% ($U=338,0$; $p<0,05$) і



спостерігалась тенденція до збільшення співвідношення LF/HF на 30,43%. В пасивний період виявлено збільшення VLF на 63,52 % ($U=224,0$; $p<0,01$); зростання SI у 1,7 рази ($U=388,0$; $p<0,05$), IC у 1,4 рази ($U=388,0$; $p<0,05$). Данні зміни свідчать про порушення функціонально-адаптивного статусу та переважання активності центральних механізмів регуляції серцевого ритму над автономними. Аналогічні результати отримані у дослідженні Domenico Acanfora (2022), що характеризувались збільшенням показників LF та HF, а також VLF у Long-COVID періоді [174]. Проте на сьогодні нами не знайдено наукових даних щодо взаємозв'язків ТДР та когнітивних порушень зі змінами ВСР у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19. У межах нашого дослідження кореляційний аналіз виявив статистично достовірні взаємозв'язки між дисфункцією лімбічної та когнітивної систем і вегетативною дисрегуляцією у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19, що свідчить про спільні патогенетичні механізми зазначених порушень. Окрім того, нами доведено, що у хворих на ІХС наявність в анамнезі перенесеного COVID-19 підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази (95% ДІ 1,23-2,50; $p<0,05$), депресивного синдрому в 1,35 рази (95% ДІ 0,93-1,97; $p<0,05$), когнітивного дефіциту у 4,94 рази (95% ДІ 2,27-6,79; $p<0,05$), симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази (95% ДІ 0,78-1,56; $p<0,05$) в денний та в 1,16 рази (95% ДІ 0,81-1,44; $p<0,05$) в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази (95% ДІ 2,17-7,99; $p<0,05$) в активний період та 3,75 рази (95% ДІ 2,01-6,43; $p<0,05$) в пасивний періоди. Це доводить негативний вплив перенесеної коронавірусної хвороби на стан нейрокогнітивної функції та вегетативного балансу у хворих на ІХС.

У хворих на ІХС в Long-COVID періоді нами встановлено підвищення концентрації вазопресину на 70,23% ($U=271,5$; $p<0,05$), інсуліну на 52,16% ($U=267,0$; $p<0,05$), глюкози на 31,20% ($U=313,0$;



$p < 0,05$), індексу НОМА на 60,00% ($U=273,0$; $p < 0,05$), на тлі зниження активного греліну на 45,71% ($U=281,5$; $p < 0,05$). Виявлено статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між рівнями нейрогормональних та метаболічних маркерів і психоемоційним станом пацієнтів. Зокрема, концентрація вазопресину прямо корелює з рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$) та депресії ($r=+0,28$; $p < 0,05$). Аналогічний позитивний кореляційний зв'язок встановлено між концентрацією глюкози та показниками тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$) і депресії ($r=+0,30$; $p < 0,05$), а також між рівнем інсуліну та рівнями тривоги ($r=+0,30$; $p < 0,05$) і депресії ($r=+0,31$; $p < 0,05$). Водночас концентрація активного греліну має зворотний кореляційний зв'язок із рівнем тривоги ($r=-0,33$; $p < 0,05$) та депресії ($r=-0,28$; $p < 0,05$). Окрім того, встановлено достовірну асоціацію між рівнем греліну та ступенем когнітивного дефіциту ($r=-0,28$; $p < 0,05$), а також позитивний кореляційний зв'язок із індексом НОМА ($r=+0,27$; $p < 0,05$). У активний та пасивний періоди зареєстровано кореляційні зв'язки середньої сили між концентрацією вазопресину та триангулярним індексом ($r=+0,27$ та $r=+0,27$ відповідно; $p < 0,05$), а також з компонентами спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму: LF ($r=+0,29$ та $r=+0,26$ відповідно; $p < 0,05$) та HF ($r=+0,31$ та $r=+0,29$ відповідно; $p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та показниками стрес-індексу (SI) ($r=+0,28$; $p < 0,05$) і індексу централізації (IC) ($r=+0,29$; $p < 0,05$) у активний період, що вказує на зв'язок між активацією вазопресину та перенапруженням функціонування ВНС. У пасивний період також зафіксовано кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та SI ($r=+0,28$; $p < 0,05$), що може свідчити про дисбаланс у механізмах гальмування ВНС та потенційно погіршувати прогноз у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19. Концентрація активного греліну виявила зворотний кореляційний зв'язок із триангулярним індексом як у активний ($r=-0,48$; $p < 0,05$), так і у пасивний періоди ($r=-0,35$; $p < 0,05$). Крім того, встановлено



зворотну кореляцію між рівнем активного греліну та показниками SI ($r=-0,28$ у обох періодах; $p<0,05$) та IC ($r=-0,31$ у активний та $r=-0,30$ у пасивний періоди; $p<0,05$), що може свідчити про роль греліну у модуляції вегетативного балансу.

Нами виявлено широкий спектр кореляційних взаємозв'язків структурно-функціональних змін міокарда та гормонально-метаболічних маркерів у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19, а саме: прямий кореляційний зв'язок рівня вазопресину з IVRT ($r=+0,31$; $p<0,05$), СТЛА ($r=+0,25$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,41$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,30$; $p<0,05$), розміром ПП у діастолу ($r=+0,26$; $p<0,05$), а також ТЗСЛШ ($r=+0,29$; $p<0,05$). Прямі кореляційні взаємозв'язки встановлені також між концентрацією інсуліну та СТЛА ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,30$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,59$; $p<0,05$), КДІ ($r=+0,25$; $p<0,05$) та масою міокарда ЛШ ($r=+0,24$; $p<0,05$). Активний грелін мав негативний кореляційний зв'язок з КДР ($r=-0,25$; $p<0,05$), КСР ($r=-0,24$; $p<0,05$), розміром ППд ($r=-0,32$; $p<0,05$), а також ММ ЛШ ($r=-0,24$; $p<0,05$), ТЗЛШ ($r=-0,26$; $p<0,05$) та КСІ ($r=-0,26$; $p<0,05$).

Отримані дані змін гормонально-метаболічного стану у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 співпадають з результатами сучасних досліджень. Так, нами встановлено зворотні кореляційні зв'язки між зниженням рівня греліну та ступенем тривожно-депресивних та когнітивних розладів. Gilnei B. da Silva також зазначає у своїй роботі, що зниження концентрації греліну демонструє статистично значущу кореляцію з підвищеною активністю прозапальних цитокінів, інтенсифікацією оксидативного стресу, а також зростанням частоти тромбоемболічних та респіраторних ускладнень. Крім того, знижений рівень греліну обумовлює розвиток метаболічного дисбалансу, що сприяє формуванню синдрому інсулінорезистентності [175]. У дослідженні Dirk Alexander Wittekind та співавт. встановлено, що підвищення рівня греліну при гострих стресових розладах відіграє ключову роль у забезпеченні



швидкої адаптації нейроендокринної системи до стресових чинників, сприяючи мобілізації захисних механізмів організму. Водночас, пролонгований стрес асоціюється зі значним зниженням рівня цього гормону, що корелює з персистуючим відчуттям голоду та порушенням фізіологічної секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози [176, 177]. Дослідження Cristina Russo засвідчує, що редукція концентрації греліну тісно пов'язана з дисфункцією антиоксидантних систем, гіперактивністю мікроглії та розвитком нейродегенеративних процесів, що обумовлюють когнітивні дефіцити та поведінкові розлади [178, 179].

Нами було встановлено, що у пацієнтів з ІХС, які перенесли інфекцію COVID-19, спостерігається статистично значуще підвищення рівнів глікемії, інсулінемії та показників інсулінорезистентності у порівнянні з хворими, що страждають на ІХС, але не мали в анамнезі COVID-19. Хі Не та співавтори у своєму дослідженні продемонстрували, що інсулінорезистентність зберігається навіть після елімінації вірусу SARS-CoV-2, що свідчить про можливі довготривалі метаболічні порушення у пацієнтів, які перенесли COVID-19 [180]. У дослідженні Nalini Govender та співавт. зазначається, що перенесена інфекція COVID-19 не лише асоціюється зі зростанням частоти інсулінорезистентності, а й супроводжується імунодепресивними ефектами, зокрема дисфункцією імунної відповіді, гіперпродукцією прозапальних цитокінів та їхнім впливом на порушення гомеостатичних механізмів [90]. У нашому дослідженні встановлено кореляційній зв'язки між підвищеним рівнем вазопресину та показниками вегетативної регуляції серцевого ритму. Аналогічно, у роботі David S. Goldstein зростання концентрації вазопресину асоціювалося з дисбалансом автономної нервової системи, зниженням активності ГАМК-ергічних систем, а також розвитком серцевої недостатності у пацієнтів після COVID-19 [181].



У групі пацієнтів, які протягом трьох місяців отримували комбіновану терапію з додаванням екзогенного L-аргініну та фенібуту, спостерігалися статистично значущі зміни параметрів кардіального ремоделювання. Зокрема, відзначено зменшення розміру ПП у діастолу на 17,28% (4,05 см проти 3,35 см; $U=226,0$; $p<0,05$), КСР ЛШ на 20,94% (3,82 см проти 3,02 см; $U=221,0$; $p<0,05$), КДР ЛШ на 10,82% (5,36 см проти 4,78 см; $U=222,0$; $p<0,05$). Крім того, зафіксовано зниження середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) на 14,81% (27,00 мм рт. ст. проти 23,00 мм рт. ст.; $U=224,0$; $p<0,05$). У пацієнтів цієї підгрупи також спостерігалось достовірне зменшення маси міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) на 19,09% (264,50 г проти 214,00 г; $U=224,0$; $p<0,05$) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) на 19,70% (124,24 г/м² проти 99,77 г/м²; $U=231,0$; $p<0,05$). Одночасно зафіксовано покращення насосної функції серця, що проявлялось збільшенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на 10,74% (54,00% проти 64,50%; $U=221,0$; $p<0,05$).

Серед параметрів трансмітрального кровотоку відзначалася тенденція до збільшення співвідношення швидкості раннього (V_e) та пізнього (V_a) піків діастолічного наповнення на 12,76% у пацієнтів, які отримували терапію з додаванням екзогенного L-аргініну та фенібуту.

У підгрупі, що отримували комбіновану терапію L-аргініном та фенібуту, також відмічалось зниження показників, що характеризують енергетичну вартість роботи міокарда, а саме ПЕ на 16,85% (2511,00 проти 2088,00; $p<0,05$), УР на 28,99% (4522,50 проти 3211,00; $p<0,05$), ЗТО на 22,25% (8732,00 проти 6012,00; $p<0,05$).

Позитивні зміни показників кардіального ремоделювання та ВСР під впливом дії екзогенного L-аргініну підтверджено в роботах ряду авторів. Так, у дослідженні Mahnaz Salmani відмічено позитивний ефект L-аргініну на структурно-функціональний стан серця у хворих з ІХС за рахунок збільшення ФВ ЛШ, редукції проявів діастолічної дисфункції, зменшення



розмірів ЛШ [137]. У мета-аналізі міжнародних та вітчизняних джерел, який проведений Шумаковим В.О., зазначено позитивну динаміку функціонального стану серцево-судинної системи на тлі проведеного лікування із додаванням L-аргініну. Отримані результати пояснюються кардіо- та ендотелійпротекторною дією L-аргініну за рахунок біосинтезу релаксуючого фактора NO. Окрім того L-аргінін має широкий спектр біологічних властивостей, виявляє антигіпоксичну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну активність, є активним регулятором пластичного та енергетичного обмінів, імунних та метаболічних процесів [136].

У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19, які отримували комбінвану терапію із додаванням екзогенного L-аргніну та фенібуту, встановлено позитивну динаміку змін загальної ВСР як в активний, так і в пасивний періоди за рахунок збільшення SDNNi на 17,85% та 29,37%, rMSSD, % на 36,02% та 39,82%, HRVT на 31,31% та 28,53% відповідно. Аналіз спектральних показників ВСР в активний період вказує на достовірне збільшення LF на 11,82% на тлі вираженого зниження показника парасимпатичного впливу HF на 47,54%, збільшення показників LF/HF на 43,83%, а VLF на 18,26%. В той же час в пасивний період, відмічається зниження симпатичної ланки LF на 7,62%, на тлі зростання парасимпатичної активності HF на 11,39%, а також значного зростання симпато-парасимпатичного співвідношення на 49,12%. Стрес-індекс на тлі проведеного лікування достовірно зменшився як в активний, так і в пасивний періоди, на 47,22% та 50,78 % відповідно. Отримані дані можна пояснити стимулюючою дією фенібуту у складі комбінованої терапії на повільні гальмівні ГАМК- β -рецептори нейронів кори головного мозку, гіпоталамусу і лімбіко-ретикулярного комплексу. Так, Марушко Ю.В. у своїй роботі вказує на позитивний клінічний ефект аналогу ГАМК на стан ВНС за рахунок збільшення ІС, підвищення показників RMSSD і PNN50, а також загальної ВСР на тлі зниження VLF з подальшим відновленням



симпато-парасимпатичного балансу [142]. Ефективність екзогенного L-аргініну у відновленні показників ВСР, зниженні кількості аритмічних порушень, покращенні симпато-парасимпатичного балансу також підтверджена у сучасних дослідженнях [135].

Після завершення курсу лікування у пацієнтів II підгрупи спостерігалось покращення когнітивного статусу, що відображалось збільшенням середнього загального балу за відповідним тестом на 9,47%. У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію ІХС, цей показник зріс на лише на 4,52%. Найбільш виражена позитивна динаміка у хворих обох груп відзначалась у сферах «Мовлення» та «Пам'ять».

Через три місяці після проведення комбінованого лікування з додаванням екзогенного L-аргініну та фенібуту у пацієнтів II підгрупи спостерігалось більш значне зменшення ТДР порівняно з групою, що отримувала лише базисну терапію ІХС. Зокрема, рівень загальних проявів тривоги у пацієнтів, які отримували додаткове лікування, знизився на 35,97%, тоді як у групі базисної терапії лише на 2,18% ($\chi^2=0,434$; $p<0,05$). Також відзначалось більш значне зменшення рівня депресії: на 20,81% у групі, що отримувала комбіновану терапію, порівняно з 1,27% у групі базисного лікування ($\chi^2=0,268$; $p<0,05$).

Крім того, у пацієнтів II підгрупи спостерігалось зростання частки осіб без клінічно виражених проявів тривоги (0 проти 3 пацієнтів), а також збільшення кількості пацієнтів із субклінічною тривогою (3 проти 7 пацієнтів) ($\chi^2=0,224$; $p<0,05$), що відбувалось за рахунок зменшення кількості осіб із клінічно вираженою тривогою (13 проти 6 пацієнтів) ($\chi^2=0,272$; $p<0,05$). Подібна динаміка спостерігалась і щодо депресивних проявів: кількість пацієнтів із субклінічною депресією зросла (2 проти 7 осіб), головним чином завдяки зменшенню частки хворих із клінічно вираженою депресією (9 проти 3 осіб).



Подібні результати отримані у дослідженні Соломенчук Т. М. та співавт., які зазначають, що на тлі лікування β -феніл- γ -аміномасляною кислотою у пацієнтів з ІХС спостергалась редукція проявів тривоги та депресії, покращення сну, стану лімбічної системи, а також когнітивного статусу [141]. Отримані дані можна пояснити механізмом дії препарату, а саме та здатністю фенібуту проникати через гематоенцефалічний бар'єр та активувати ГАМК-В-рецептори, що призводить до зниження збудження нейронів та покращення регуляції нервових процесів. Хоча фенібут здебільшого взаємодіє з ГАМК-В-рецепторами, він може певною мірою впливати і на ГАМК-А-рецептори, що також відповідають за інгібування нервової активності. Завдяки цьому під дією фенібуту знижується рівень тривоги, що є важливим для підтримки когнітивних функцій. Фенібут може стимулювати вивільнення дофаміну в мозку, що має позитивний вплив на мотивацію, емоційний стан і здатність до виконання складних когнітивних завдань [140, 141].

L-аргінін також впливає на відновлення когнітивного статусу пацієнтів, оскільки має антигіпоксичну, мембранстабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну дії, регулює процеси енергозабезпечення та гормональний баланс в організмі [182]. Окрім того, L-аргінін сприяє зменшенню проявів тривоги та депресії, покращує стан лімбічної системи, має нейропротекторні властивості, впливає на нейропластичність головного мозку, попереджає розвиток нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера та Паркінсона. L-аргінін є попередником для синтезу оксиду, дія якого реалізується у стимуляції росту нейрональних зв'язків, що призводить до покращення здатності мозку до навчання, формування довготривалої пам'яті та адаптації. Дослідження показують, що нормалізація кровообігу і підтримка балансу нейротрансмітерів під впливом екзогенного L-аргініну приводить до покращення настрою,



595893658867767

зменшення тривожності та підвищення когнітивних здібностей пацієнтів [133, 137, 182].

Отже, включення до базисної терапії комбінації екзогенного L-аргініну та фенібуту сприяє покращенню структурно-функціонального та енергетичного стану міокарда, показників варіабельності серцевого ритму із відновленням симпато-парасимпатичного балансу, зниженню стрес-індексу, а також зменшенню тривожно-депресивних та когнітивних розладів у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19.



ВИСНОВКИ

У структурі смертності населення України серед серцево-судинних захворювань перше місце посідає ІХС. Перенесена коронавірусна хвороба COVID-19 у пацієнтів з ІХС може викликати довготривале несприятливе ремоделювання серця, гормонально-метаболічні, нейровегетативні порушення, механізми яких на сьогодні є недостатньо вивченими. Існує необхідність щодо подальших досліджень, спрямованих на удосконалення діагностики та розробки оптимальних схем патогенетичного лікування ІХС після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження наведено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини щодо оптимізації діагностики та лікування ІХС після перенесеного COVID-19.

1. У хворих на ІХС, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19, виявлено достовірне збільшення лінійних та об'ємних показників серця, ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ (ІММ ЛШ на 19,7%), частоти реєстрації діастолічної дисфункції ЛШ ($\chi^2=0,248$; $p<0,05$), СТЛА на 18,52%, КСТ на 7,69%, зниження ФВ ЛШ на 6,31% на тлі підвищення енергетичних витрат міокарда ЛШ (УР на 14,77%, ПЕ на 34,68% та ЗТО на 17,78%; $p<0,05$), що свідчить про зниження швидкості відновлення роботи серця в Long-COVID періоді. Перенесений COVID-19 у хворих на ІХС підвищує ризик розвитку дилатації ЛШ в 5,6 разів (95% ДІ 1,71-18,29; $p<0,05$), гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,05 разів (95% ДІ 1,79-5,91; $p<0,05$), діастолічної дисфункції ЛШ в 1,44 разів (95% ДІ 0,91-2,29; $p<0,05$) та асоціюється зі збільшенням енергозатрат при роботі серця в 1,66 разів (95% ДІ 0,68-4,02; $p<0,05$).

2. У хворих на ІХС, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19, спостерігається більша частота та ступінь вираженості тривожно-депресивних, когнітивних та вегетативних порушень: підвищення тону



симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС протягом доби, збільшення співвідношення LF/HF на 24,13% вдень, активація повільно діючих гуморальних механізмів регуляції на 63,52% в пасивний період на тлі збільшення стрес-індексу SI (в 1,84 та 1,70 рази) та індексу централізації IC (в 1,42 та в 1,40 рази) у денний та нічний періоди порівняно з пацієнтами без COVID-19 ($p < 0,05$), що демонструє перенапруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи з домінуванням активності центральних механізмів регуляції над автономними. В групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивної дисфункції та показниками ВСР, які підтверджують спільні патогенетичні ланки виявлених порушень.

3. У хворих на ІХС перенесена коронавірусна хвороба COVID-19 підвищує відносний ризик розвитку тривожного синдрому в 1,75 рази (95% ДІ 1,23-2,50; $p < 0,05$), депресивного синдрому в 1,35 рази (95% ДІ 0,93-1,97; $p < 0,05$), когнітивного дефіциту у 4,94 рази (95% ДІ 2,27-6,79; $p < 0,05$), симпато-парасимпатичного дисбалансу в 1,23 рази (95% ДІ 0,78-1,56; $p < 0,05$) в денний та в 1,16 рази (95% ДІ 0,81-1,44; $p < 0,05$) в нічний періоди, а також асоціюється зі збільшенням стрес-індексу SI в 4,16 рази (95% ДІ 2,17-7,99; $p < 0,05$) в активний період та 3,75 рази (95% ДІ 2,01-6,43; $p < 0,05$) в пасивний періоди.

4. У хворих на ІХС в Long-COVID періоді виявлено суттєві зміни гормонально-метаболічних маркерів у порівнянні з контрольною групою та з хворими на ІХС без COVID-19: збільшення концентрації вазопресину на 70,23% та 33,38%, інсуліну на 52,16% та 32,76%, індексу НОМА на 60,00% та 35,77%, зниження рівня активного греліну на 45,71% та 49,20% ($p < 0,05$) відповідно, а також збільшення питомої ваги хворих з інсулінорезистентністю ($\chi^2 = 0,516$; $p < 0,001$). Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресину ($r = -0,33$; $p < 0,05$),



інсуліну ($r=-0,25$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=-0,24$; $p<0,05$); прямий кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та індексом НОМА ($r=+0,26$; $p<0,05$).

5. У хворих на ІХС в Long-COVID періоді виявлено достовірні кореляційні зв'язки між гормонально-метаболічними маркерами, тривожно-депресивними та когнітивними порушеннями: прямі – між концентрацією вазопресину та рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p<0,05$), депресії ($r=+0,28$; $p<0,05$); інсуліну та рівнем тривоги ($r=+0,30$; $p<0,05$), депресії ($r=+0,31$; $p<0,05$); зворотні – між концентрацією греліну та рівнем тривоги та депресії ($r=-0,33$ та $r=-0,28$ відповідно; $p<0,05$), ступенем когнітивного дефіциту ($r=-0,28$; $p<0,05$). Встановлено широкий спектр кореляцій між рівнем вазопресину, активного греліну, інсуліну, індексу НОМА з показниками ВСР та параметрами структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19, що свідчить про негативний вплив метаболічної дисрегуляції на прогресування процесів кардіального ремоделювання та функціонально-адаптивний стан ВНС.

6. Додавання до базисної терапії екзогенного L-аргініну та фенібуту у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, сприяло достовірній редукції тривожно-депресивних проявів, покращенню когнітивної функції, збільшенню загальної варіабельності серцевого ритму (SDNNi на 17,85% та 29,37%), зменшенню вегетативного дисбалансу (LF/HF на 43,83% та на 49,12%), стрес-індексу (SI на 47,22% та на 50,78%) в активний та пасивний періоди, а також позитивній динаміці показників, що характеризують структурно-функціональний та енергетичний стан серця (зменшення розміру ЛШ сист. на 20,94%, КДР ЛШ на 10,82%, СТЛА на 14,81%, ІММ ЛШ на 19,70%, ПЕ на 16,85%, УР на 28,99%, ЗТО на 22,25%, а також збільшення ФВ ЛШ на 10,50%).



595893658867767

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою встановлення ступеню вираженості тривожно-депресивних розладів та когнітивного дефіциту у хворих на ІХС, що перенесли COVID-19, доцільно проводити анкетування за шкалами HADS та MoCA.

2. У хворих на ІХС в Long-COVID періоді рекомендовано визначати рівні інсуліну, активного греліну та вазопресину як маркерів, асоційованих із кардіальним ремоделюванням та нейровегетативними порушеннями.

3. З метою покращення структурно-функціонального та енергетичного стану серця, когнітивного статусу, а також редукції тривожно-депресивних та вегетативних порушень у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 доцільно додавати до базисної терапії комбінацію екзогенного L-аргініну у дозуванні 1000 мг двічі на добу та фенібуту 500 мг двічі на добу перорально впродовж 3 місяців.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jensen R. V., Hjortbak M. V., Bøtker H. E. Ischemic Heart Disease: An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 50, N 3. P. 195–207. URL: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007>
2. Федоров С. В. Ішемічна хвороба серця - основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*. 2022. № 2 (258). С. 15–17. URL: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264086](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086)
3. Cherkaskyi V. V., Riabokon O. V., Riabokon Y. Y. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia*. 2023. T. 19, № 3. С. 214–220. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.3.266544>
4. Excess mortality in Ukraine during the course of COVID-19 pandemic in 2020-2021 / Shishkin A. et al. *Scientific reports*. 2023. Vol. 13, N 1. 6917. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33113-2>
5. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Копица Н.П. и др. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. № 3 (36). С. 4–12. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.204011>
6. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
7. Cardiac Hemodynamics, Tissue Oxygenation, and Functional Capacity in Post-COVID-19 Patients / E. P. d. Nascimento et al. *Medicina*. 2025. Vol. 61 (1). P. 124. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina61010124>.
8. Гончарь О. В. Структурно-функціональне ремоделювання серця у хворих на гіпертонічну хворобу та COVID-19: оцінка змін наприкінці періоду госпіталізації та упродовж 1 місяця спостереження.



5958936588677767

Український кардіологічний журнал. 2023. Т. 30, № 5-6. С. 7–18. URL: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.718>.

9. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10234). P. 1417–1418. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5).

10. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S. E. Fox et al. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8 (7). P. 681–686. URL: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30243-5).

11. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. B. Shrestha et al. *Diagnostics*. 2023. Vol. 13 (3). P. 491. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030491>.

12. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020. Vol 371. m3981. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3981>.

13. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review / J. Xiong et al. *Journal of Affective Disorders*. 2020. Vol. 277. P. 55–64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>.

14. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19 / T. D. Vannorsdall et al. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. 2022. Vol. 63 (2). P. 133–143. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.10.006>.

15. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022. Vol. 101. P. 93–135. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.



16. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank / G. Douaud et al. *Nature*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>.

17. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID / E. Guedj et al. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021. Vol. 48 (9). P. 2823–2833. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.

18. Barrantes F. J. Central Nervous System Targets and Routes for SARS-CoV-2: Current Views and New Hypotheses. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020. Vol. 11 (18). P. 2793–2803. URL: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00434>.

19. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review / S. Singh et al. *Medicine*. 2023. Vol. 102 (5). P. e30284. URL: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030284>.

20. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity / K. Lundstrom et al. *Cellular Signalling*. 2022. P. 110495. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110495>.

21. Fang S.-C., Wu Y.-L., Tsai P.-S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biological Research For Nursing*. 2019. Vol. 22 (1). P. 45–56. URL: <https://doi.org/10.1177/1099800419877442>.

22. Activation of Vasopressin System During COVID-19 is Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Study / C. Gregoriano et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2021. Vol. 5 (6). URL: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab045>.

23. Szczepanska-Sadowska E. The Heart as a Target of Vasopressin and Other Cardiovascular Peptides in Health and Cardiovascular Diseases.



International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23 (22). P. 14414.
URL: <https://doi.org/10.3390/ijms232214414>.

24. Sofra X. The Affinity between Obesity and COVID-19. *Journal of Endocrinology and Metabolism Research*. 2020. Vol. 16 (1). P. 297–302.
URL: [https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-7960-1\(2\)-010](https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-7960-1(2)-010).

25. Yuan M.-J., Li W., Zhong P. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Bioscience Reports*. 2021. Vol. 41 (1).
URL: <https://doi.org/10.1042/bsr20203387>.

26. Hyperglycemia in Acute COVID-19 is Characterized by Insulin Resistance and Adipose Tissue Ineffectivity by SARS-CoV-2 / M. Reiterer et al. *Cell Metabolism*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>.

27. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu et al. *Cell Metabolism*. 2020. Vol. 31 (6). P. 1068–1077.e3.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.

28. Safety and Tolerability of the Anxiolytic and Nootropic Drug Phenibut: A Systematic Review of Clinical Trials and Case Reports / E. Kupats et al. *Pharmacopsychiatry*. 2020. Vol. 53 (05). P. 201–208.
URL: <https://doi.org/10.1055/a-1151-5017>.

29. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans / Wu G. et al. *Amino Acids in Nutrition and Health* / Wu, G. (eds). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021. Vol 1332. P. 167–187. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10

30. Ralapanawa U., Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2021.
URL: <https://doi.org/10.2991/jegh.k.201217.001>.

31. Global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: Statistics from World Health Organisation and



United Nations / A. N. Nowbar et al. *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 174 (2). P. 293–298. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.096>.

32. Kovtun G. I., Orlova N. M. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010-2020. *Reports of vinnytsia national medical university*. 2023. Vol. 27 (1). P. 110–118. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-21](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-21).

33. Шевчук П. Є. Вплив COVID-19 на смертність і тривалість життя в Україні в 2020-2021 рр. *Демографія та соціальна економіка*. 2022. № 4. С. 23-45. URL: <http://jnas.nbuiv.gov.ua/article/UJRN-0001374811>.

34. A Post-Pandemic Enigma: The Cardiovascular Impact of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 / T. K. Singh et al. *Circulation Research*. 2023. Vol. 132 (10). P. 1358–1373. URL: <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.322228>.

35. Epidemiological and Clinical Perspectives of Long COVID Syndrome / K. Huerne et al. *American Journal of Medicine Open*. 2023. P. 100033. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100033>.

36. DePace N. L., Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Current Cardiology Reports*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01786-2>.

37. Long COVID and its cardiovascular consequences: What is known? / J. A. Składanek et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2023. Vol. 33 (3). P. 299–308. URL: <https://doi.org/10.17219/acem/167482>

38. Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Platform to Study SARS-CoV-2 Related Myocardial Injury / C.-K. Wong et al. *Circulation Journal*. 2020. Vol. 84 (11). P. 2027–2031. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-20-0881>.



39. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp et al. *Science*. 2020. Vol. 367 (6483). P. 1260–1263. URL: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.

40. Краснова А. А. Вплив COVID-19 на перебіг хронічної ішемічної хвороби серця. *Український медичний часопис*. 2022. Т. 152. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.152.236628>.

41. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han et al. *Emerging Microbes & Infections*. 2020. Vol. 9 (1). P. 1123–1130. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.

42. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020. Vol. 126 (10). P. 1443–1455. URL: <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317055>.

43. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities / N. Suthahar et al. *Current Heart Failure Reports*. 2017. Vol. 14 (4). P. 235–250. URL: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0343-y>.

44. Mitrani R. D., Dabas N., Goldberger J. J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17 (11). P. 1984–1990. URL: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>.

45. South A. M., Diz D. I., Chappell M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020. Vol. 318 (5). P. H1084–H1090. URL: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>.

46. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management /



B. Siripanthong et al. *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17 (9). P. 1463–1471. URL: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.

47. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014. Vol. 6 (10). P. a016295. URL: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

48. Neutrophils, Crucial, or Harmful Immune Cells Involved in Coronavirus Infection: A Bioinformatics Study / N. Hemmat et al. *Frontiers in Genetics*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00641>.

49. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Feng et al. *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>.

50. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease / A. Abbate et al. *Circulation Research*. 2020. Vol. 126 (9). P. 1260–1280. URL: <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.315937>.

51. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies / Y. Tang et al. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>.

52. Myocardial injury and related mortality in hospitalized patients with COVID-19 during the Omicron pandemic: new perspectives and insights / W. He et al. *Virologica Sinica*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.virs.2023.10.005>.

53. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 / L. Yang et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. Vol. 6 (1). URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>.

54. Hu Z., Li S., Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin-6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.08.001>.



55. Kočar E., Režen T., Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2021. Vol. 1866 (2). P. 158849. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849>.

56. WITHDRAWN: Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression / I. S. Atmosudigdo et al. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.01.007>.

57. Xu S.-w., Ilyas I., Weng J.-p. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.

58. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets / A. Fodor et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/8671713>.

59. Basta G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question. *EBioMedicine*. 2021. Vol. 64. P. 103215. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103215>.

60. Otifi H. M., Adiga B. K. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2022. Vol. 363, no. 4. P. 281–287. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.12.010>

61. Cardiovascular Manifestations of the Long COVID Syndrome / M. Lorente-Ros et al. *Cardiology in Review*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000552>.

62. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T. J. Guzik et al. *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116 (10). P. 1666–1687. URL: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.



63. Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes - A multicenter registry / A. Fardman et al. *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16 (6). P. e0253524. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253524>.

64. COVID-19 and coronary artery disease; A systematic review and meta-analysis / B. Hajikhani et al. *New Microbes and New Infections*. 2023. P. 101151. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101151>.

65. Magadam A., Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020. Vol. 9 (11). P. 2508. URL: <https://doi.org/10.3390/cells9112508>.

66. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M. R. Dweck et al. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 21 (9). P. 949–958. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>.

67. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia / H. M. Mahmoud-Elsayed et al. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 36 (8). P. 1203–1207. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.030>.

68. Fox S. E., Heide R. S. V. COVID-19: The Heart of the Matter- Pathological Changes and a Proposed Mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2021. Vol. 26 (3). P. 217–224. URL: <https://doi.org/10.1177/1074248421995356>.

69. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography / O. F. Baycan et al. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01968-5>.

70. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19 / Y. Li et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 13 (11). P. 2287–2299. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>.

71. Clinical Impact of Pulmonary Arterial Hypertension on SARS-CoV-2 Outcomes: U.S. Pre-Vaccination Analysis / O. Tamimi et al. *Current*



595893658867767

Problems in Cardiology. 2024. P. 102672.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102672>.

72. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau et al. *European Respiratory Journal.* 2019. Vol. 53 (1). P. 1801913.

URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.

73. Farmakis I. T., Giannakoulas G. Management of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Failure Clinics.* 2022.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.07.003>.

74. Eroume À Egom E., Shiwani H. A., Nouthe B. From acute SARS-CoV-2 infection to pulmonary hypertension. *Frontiers in Physiology.* 2022. Vol. 13. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1023758>.

75. Ventricular Changes in Patients with Acute COVID-19 Infection: Follow-up of the World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study / I. Karagodin et al. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2022. Vol. 35 (3). P. 295–304.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.10.015>.

76. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19 / E. Kurtoğlu et al. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2021. Vol. 27 (1). e12916. URL: <https://doi.org/10.1111/anec.12916>.

77. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2 / J. Netland et al. *Journal of Virology.* 2008. Vol. 82 (15). P. 7264–7275. URL: <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>.

78. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication / Y.-C. Li et al. *Journal of Comparative Neurology.* 2012. Vol. 521 (1). P. 203–212. URL: <https://doi.org/10.1002/cne.23171>.



79. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi et al. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92 (7). P. 699–702. URL: <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.

80. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period / L. D. Asarcikli et al. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022. Vol. 63 (3). P. 715–721. URL: <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01138-8>.

81. Pavlov V. A., Tracey K. J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20 (2). P. 156–166. URL: <https://doi.org/10.1038/nn.4477>.

82. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study / D. Kaliyaperumal et al. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 32 (3). P. 247–253. URL: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>.

83. Cardiovascular Dynamics in COVID-19: A Heart Rate Variability Investigation / Aliani C. et al. *44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. Glasgow, 2022, P. 2278–2281. URL: <https://doi.org/10.1109/EMBC48229.2022.9871265>.

84. Suh H.-W., Kwon C.-Y., Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. *Healthcare*. 2023. Vol. 11, no. 8. P. 1095. URL: <https://doi.org/10.3390/healthcare11081095>.

85. Junior A. d. S. M., Schröder A. A., Resende A. L. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 12 (1). P. 100. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12010100>.



86. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? / G. Bisaccia et al. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021. Vol. 8 (11). P. 156. URL: <https://doi.org/10.3390/jcdd8110156>.

87. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study / D. Kaliyaperumal et al. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 32 (3). P. 247–253. URL: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>.

88. Нетяженко В. З., Мостовий С. Є., Сафонова О. М. Вплив COVID-19 на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2023. Т. 31, № 1. С. 19–28. URL: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/546/535>

89. Gangadharan C., Ahluwalia R., Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World Journal of Diabetes*. 2021. Vol. 12 (9). P. 1550–1562. URL: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1550>.

90. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes / N. Govender et al. *Primary Care Diabetes*. 2021. Vol. 15 (4). P. 629–634. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>.

91. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management / C. Steenblock et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021. Vol. 9 (11). P. 786–798. URL: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00244-8).

92. Lee S.-H., Park S.-Y., Choi C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022. Vol. 46 (1). P. 15–37. URL: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.



93. Yun J.-S., Ko S.-H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021. Vol. 123. P. 154838. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>.
94. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes?. *Nature Metabolism*. 2021. Vol. 3 (2). P. 123–125. URL: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00339-7>.
95. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus / H. Kleine-Weber et al. *Emerging Microbes & Infections*. 2020. Vol. 9 (1). P. 155–168. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713705>.
96. Ilias I., Zabuliene L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 139. P. 109699. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109699>.
97. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*. 2020. Vol. 80 (6). P. 607–613. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
98. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 384 (8). P. 693–704. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
99. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols / Q. Jin et al. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. 1185317. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185317>.
100. Hyperglycemia induces vascular smooth muscle cell dedifferentiation by suppressing insulin receptor substrate-1 - mediated p53/KLF4 complex stabilization / G. Xi et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2018. Vol. 294 (7). P. 2407–2421. URL: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.005398>.



101. Obesity: A critical risk factor in the COVID -19 pandemic / S. Kwok et al. *Clinical Obesity*. 2020. Vol. 10, no. 6. URL: <https://doi.org/10.1111/cob.12403>.

102. Saliva/serum ghrelin, obestatin and homocysteine levels in patients with ischaemic heart disease / N. Kilic et al. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2017. Vol. 28 (3). P. 159–164. URL: <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-075>.

103. Exogenous ghrelin ameliorates acute lung injury by modulating the nuclear factor κ B inhibitor kinase/nuclear factor κ B inhibitor/nuclear factor κ B pathway after hemorrhagic shock / L.-N. Zhang et al. *International Immunopharmacology*. 2019. Vol. 69. P. 95–102. URL: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.019>.

104. Association Between Ghrelin Gene (Leu72Met) Polymorphism and Ghrelin Serum Level with Coronary Artery Diseases / A. Hedayatizadeh-Omran et al. *DNA and Cell Biology*. 2014. Vol. 33 (2). P. 95–101. URL: <https://doi.org/10.1089/dna.2013.2218>.

105. Ghrelin attenuates infectious bursal disease virus-induced early inflammatory response and bursal injury in chicken / Y. Yu et al. *Poultry Science*. 2020. Vol. 99 (11). P. 5399–5406. URL: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.08.010>.

106. Immunoregulation of Ghrelin in neurocognitive sequelae associated with COVID-19: an in silico investigation / C. Russo et al. *Gene*. 2022. Vol. 834. P. 146647. URL: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146647>.

107. Ghrelin is a persistent biomarker for chronic stress exposure in adolescent rats and humans / M. I. u. A. Yousufzai et al. *Translational Psychiatry*. 2018. Vol. 8 (1). 74. URL: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0135-5>.

108. Arginine vasopressin and pathophysiology of COVID-19: An innovative perspective / H. M. Al-kuraishy et al. *Biomedicine &*



Pharmacotherapy. 2021. Vol. 143. P. 112193.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112193>.

109. Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity Physiology and Related Outcomes: What Is Old, What Is New, and What Is Unknown? / M. Kanbay et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104 (11). P. 5406–5420. URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01049>.

110. Acute and chronic hyperglycemic effects of vasopressin in normal rats: involvement of V1A receptors / C. Taveau et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 312 (3). P. E127–E135. URL: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00269.2016>.

111. Why the COVID-19 pandemic is a traumatic stressor / V. M. E. Bridgland et al. *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16 (1). P. e0240146. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240146>.

112. Dąbrowska E., Galińska-Skok B., Waszkiewicz N. Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19. *Life*. 2021. Vol. 11 (10). P. 1056. URL: <https://doi.org/10.3390/life11101056>.

113. Mbiydzenyuy N. E., Qulu L.-A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metabolic Brain Disease*. 2024. Vol. 39 (8). P. 1613–1636. URL: <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w>.

114. DeMorrow S. Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19 (4). P. 986. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms19040986>.

115. Trends in regional morphological changes in the brain after the resolution of hypercortisolism in Cushing's disease: a complex phenomenon, not mere partial reversibility / H. Jiang et al. *Endocrine Connections*. 2021. Vol. 10 (11). P. 1377–1386. URL: <https://doi.org/10.1530/ec-21-0385>.



116. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. Vol. 87. P. 18–22. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.

117. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98 (1). P. 477–504. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>.

118. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications / I. P. Trougakos et al. *Journal of Biomedical Science*. 2021. Vol. 28 (1). URL: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.

119. Covid-19 Associated Cognitive Impairment: A Systematic Review / J. W. Leonel Tavares-Júnior et al. *Cortex*. 2022. Vol. 152. P. 77–97. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>.

120. Evaluation of the treatment efficacy in the patients with viral etiology community acquired pneumonia (COVID-19) with the use of syndrome-pathogenetic small volume infusion therapy according to computer tomography data / M. I. Lynnyk et al. *Infusion & Chemotherapy*. 2021. N 2. P. 31–38. URL: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-2-31-38>.

121. Effectiveness of Functional or Aerobic Exercise Combined With Breathing Techniques in Telerehabilitation for Patients With Long COVID: A Randomized Controlled Trial / Espinoza-Bravo C. et al. *Physical therapy*. 2023. Vol. 103 (11). p. 118. URL: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad118>.

122. COVID-19 Induced Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A Review / D. Mallick et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(3). P. e36955. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.36955>.

123. Intensive care of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Helsinki during the Covid-19 pandemic /



T. Luostarinen et al. *Acta Neurochirurgica*. 2020. Vol. 162 (11). P. 2715–2724. URL: <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04583-4>.

124. Ammar M., Hussein N. Using propranolol in traumatic brain injury to reduce sympathetic storm phenomenon: A prospective randomized clinical trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2018. Vol. 12 (4). P. 514. URL: https://doi.org/10.4103/sja.sja_33_18.

125. Experience of adherence to treatment among patients with coronary artery disease during the COVID-19 pandemic: A qualitative study / N. Zahmatkeshan et al. *Health Promotion Perspectives*. 2021. Vol. 11 (4). P. 467–475. URL: <https://doi.org/10.34172/hpp.2021.59>.

126. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / M. Loffi et al. *Open Heart*. 2020. Vol. 7 (2). P. e001428. URL: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001428>.

127. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 - care pathways, treatment, and follow-up / Baigent C. et al. *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43 (11). P. 1059–1103. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>.

128. Vivas D. Comments on the ESC 2024 guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.10.007>.

129. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study / E. Sorbets et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40 (18). P. 1399–1407. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811>.

130. Complexity of Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Patients / P. Sabouret et al. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020. Vol. 21 (1). P. 21–34. URL: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00414-0>.



131. Reduction of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality Associated to Statins in Patients Without Obstructive CAD / K. A. Øvrehus et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021. Vol. 14 (12) P. 2400–2410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.05.022>.
132. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore et al. *BMJ*. 2017. Vol. 356. P. j4. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4>.
133. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective / G. S. Clemente et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (1)5. P. 5291. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>.
134. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage / F. Reizine et al. *Journal of Clinical Immunology*. 2021. Vol. 41 (3). P. 515-525. URL: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00920-5>.
135. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром / Михайловська Н. С., Стецюк І. О., Кулинич Т. О., Лісова О. О. *Сімейна медицина*. 2019. № 2. С. 59–65. URL: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.175134>.
136. Шумаков В. О. Ефективність терапії пацієнтів із ішемічною хворобою серця з застосуванням фіксованої комбінації L-аргініну та L-карнітину з точки зору доказової медицини. Огляд міжнародних наукових джерел. *Український медичний часопис*. 2021. № 3 (143) - V/VI. С. 2–6. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.143.207515>.
137. Effect of l-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure / M. Salmani et al. *Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 40 (5). P. 3037–3044. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.044>.



138. Cognitive Impairment after Post-Acute COVID-19 Infection: A Systematic Review of the Literature / A. Perrottelli et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12 (12). P. 2070. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm12122070>.

139. Jouney E. A. Phenibut (β -Phenyl- γ -Aminobutyric Acid): an Easily Obtainable “Dietary Supplement” With Propensities for Physical Dependence and Addiction. *Current Psychiatry Reports*. 2019. Vol. 21 (4). P. 23. URL: <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1009-0>.

140. Clinical Presentations and Treatment of Phenibut Toxicity and Withdrawal: A Systematic Literature Review / J. Weleff et al. *Journal of Addiction Medicine*. 2023. Vol. 17 (4). P. 407–417. URL: <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000001141>.

141. Соломенчук Т. М., Восух О. В. Корекція нейрогуморальних та психоемоційних розладів у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією: адаптаційні можливості препарату Ноофен®. *Сімейна медицина*. 2018. № 1 (75). С. 58–68. URL: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2018.134654>.

142. Марушко Ю. В., Гищак Т. В., Бондарчук-Хоменко С. С. Ефективність та безпечність застосування препарату Ноофен® у дітей із вегетативними дисфункціями з порушенням адаптаційних можливостей та зниженими когнітивними функціями. *Сімейна медицина*. 2018. № 3. С. 85–92. URL: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2018.146800>.

143. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update / S. Su et al. *Molecular Psychiatry*. 2023. Vol. 28 (10). P. 4056–4069. URL: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02171-3>.

144. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P. S.



Azevedo et al. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016. Vol. 106 (1). P. 62–69. URL: <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>.

145. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography / S. Robinson et al. *Echo Research & Practice*. 2024. Vol. 11 (1). 16. URL: <https://doi.org/10.1186/s44156-024-00051-2>.

146. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association / I. Ikonomidis et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21 (4). P. 402–424. URL: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1436>.

147. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association / I. Ikonomidis et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21 (4). P. 402–424. URL: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1436>.

148. Використання показників жорсткості та енергетики міокарда як маркерів старіння серцево-судинної системи / Бодрецька Л. А. та ін. *Фізіологічний журнал*. 2022. Т. 68, № 4. С. 3–10. URL: <https://doi.org/10.15407/fz68.04.003>.

149. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society / R. Sassi et al. *Europace*. 2015. Vol. 17 (9). P. 1341–1353. URL: <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>.



150. Мануйлов С. М. Клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 25–26.

151. Мануйлов С. М., Михайловська Н. С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. № 2 (61). С. 86–92. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678.

152. Мануйлов С. М. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця у long-covid періоді. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024* : тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 26.

153. Мануйлов С. М. Зміни якості життя хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID 19 залежно від психовегетативного статусу та когнітивної дисфункції. *Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики* : зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Дрогобич, 19 трав. 2023 р. Дрогобич : ЦФЕНД, 2023. Ч. 1. С. 61–62.

154. Михайловська Н. С., Мануйлов С. М. Особливості вегетативних порушень у пацієнтів з ІХС у LONG-COVID періоді. *Current state and modernization priorities of science, education and society* : conference proceedings (Aarhus, Denmark, May 24, 2024). Aarhus : Scholarly Publisher ICSSH, 2024. Pt. 2. P. 36–37.

155. Мануйлов С. М., Михайловська Н. С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький*



медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2 (143). С. 106–113. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015.

156. Михайловська Н. С., Мануйлов С. М. Взаємозв'язок когнітивних, тривожно-депресивних та вегетативних порушень у хворих з ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Український кардіологічний журнал* : матеріали XXV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 24-27 вер. 2024 р.). - 2024. - Т. 31, дод. 1. - С.163–164.

157. Мануйлов С. М., Михайловська Н. С. Гормонально метаболічні маркери та їх взаємозв'язки з нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеного COVID 19. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 3. С. 193–198. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.3.308727>.

158. Михайловська Н. С., Мануйлов С. М. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. *Scientific research: modern challenges and future prospects* : Proceedings of III International Scientific and Practical Conference Munich, Germany, 21-23 Oct. 2024. Munich : MDPC Publishing, 2024. P. 63–65.

159. Мануйлов С. М. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 на тлі проведеного комплексного лікування екзогенним L-аргініном та фенібуттом. *Science and society: modern trends in a changing world* : Proc. of XI Intern. Scie. and Practical Conf. 28-30 October 2024, Vienna, Austria. Vienna : MDPC Publishing, 2024. P. 71–73.

160. Epidemiology of Coronary Artery Disease / J. P. Duggan et al. *Surgical Clinics of North America*. 2022. Vol. 102 (3). P. 499–516. URL: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.007>.



161. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75 (18). P. 2352–2371. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

162. Kozłowski P., Leszczyńska A., Ciepela O. Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity - A narrative review. *American Journal of Medicine Open*. 2024. Vol 11. 100068. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.100068>.

163. Unexplained acute right ventricular dilatation and dysfunction in COVID-19 / N. Balamurugan et al. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2021. Vol. 13 (4). P. 200. URL: https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_240_21.

164. Association of right and left atrial strain with laboratory, anthropometric and echocardiographic markers - the influence of COVID-19 pandemic / M. Dubatowka et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023. Vol. 30, suppl. 1. URL: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad125.209>.

165. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19 / Y. Szekely et al. *Circulation*. 2020. Vol. 142 (4). P. 342–353. URL: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047971>.

166. Magoon R. Left-ventricular diastolic dysfunction in COVID-19: Opening the Pandora's Box!. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2021. Vol. 74 (6). P. 557–558. URL: <https://doi.org/10.4097/kja.21010>.

167. Point-of-Care Ultrasound for COVID-19 Pneumonia Patients in the ICU / Z. I. Bitar et al. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021. Vol. 29 (1). P. 60–68. URL: <https://doi.org/10.4250/jcvi.2020.0138>.

168. Metabolic Determinants in Cardiomyocyte Function and Heart Regenerative Strategies / M. Correia et al. *Metabolites*. 2022. Vol. 12 (6). P. 500. URL: <https://doi.org/10.3390/metabo12060500>.



169. Anxiety and Depression Prevalence and Risk Factors Among Patients With Cardiovascular Diseases in Post-COVID-19 China / M. Wu et al. *Frontiers in Public Health*. 2022. Vol. 9. 758874. URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.758874>.

170. Gandoy-Fieiras N., Gonzalez-Juanatey J. R., Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (7). P. 2641. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21072641>.

171. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19 / A. Jaywant et al. *Neuropsychopharmacology*. 2021. Vol 6 (13). P. 2235–2240. URL: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>.

172. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables / K. Miskowiak et al. *European Neuropsychopharmacology*. 2021. Vol. 46. P. 39–48. URL: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.

173. Stress resilience during the coronavirus pandemic. / Vinkers C. H. et al. *European neuropsychopharmacology*. 2020. Vol. 35. P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003>.

174. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients / Acanfora D. et al. *Viruses*. 2022. Vol. 14 (5). 1035. <https://doi.org/10.3390/v14051035>.

175. Peripheral biomarkers as a predictor of poor prognosis in severe cases of COVID-19 / G. B. da Silva et al. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2024. Vol. 368 (2). P. 122–135. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2024.04.011>.

176. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study / D. A. Wittekind et al.



Psychoneuroendocrinology. 2022. Vol. 140. 105728.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105728>.

177. Fritz E. M., Singewald N., De Bundel D. The Good, the Bad and the Unknown Aspects of Ghrelin in Stress Coping and Stress-Related Psychiatric Disorders. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2020. Vol. 12. 594484. URL: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.594484>.

178. The Interplay between Ghrelin and Microglia in Neuroinflammation: Implications for Obesity and Neurodegenerative Diseases / C. Russo et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (21). P. 13432. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms232113432>.

179. The Neurocognitive Effects of Ghrelin-induced Signaling on the Hippocampus: A Promising Approach to Alzheimer's Disease / R. S. Seminara et al. *Cureus*. 2018. Vol. 10 (9). P. e3285. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.3285>.

180. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications / A. Santos et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2021. Vol. 13 (1). 23. URL: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00639-2>.

181. Goldstein D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clinical Autonomic Research*. 2020. Vol. 30 (4). P. 299–315. URL: <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.

182. L-Arginine Improves Cognitive Impairment in Hypertensive Frail Older Adults / P. Mone et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. 868521. URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868521>.



5958936588697767

ДОДАТОК А1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування хворих на ІХС після перенесеного COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 на тлі проведеного комплексного лікування екзогенним L-аргініном та фенібутом. Збірник тез доповідей за результатами XII міжнародної науково-практичної конференції «Science and society: modern trends in a changing world» (28-30 жовтня 2024 р. Відень, Австрія). С. 71-74.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024 р. в КНП «Міська лікарня №4» ЗМП, стаціонарне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з червня 2024 р. по вересень 2024 р.
- Загальна кількість спостережень 20
- Ефективність впровадження: дозволяє покращити стан кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач стаціонарним відділенням
КНП "Міська лікарня №4" ЗМП
«30» 09 2024 р.

Гура Ю.В.



5958936588697767

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
в.о. директора КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6"
Валентина КІНЧЕВСЬКА
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 31 » 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. Збірник тез доповідей III міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: Modern challenges and future prospects» (21-23 жовтня 2024 р., Мюнхен, Німеччина) С. 63-66.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024р. в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6» ЗМР, амбулаторія № 6
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з липень 2024 р. по жовтень 2024р.
- Загальна кількість спостережень 30
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач амбулаторії № 6
КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6"
« 31 » 10 2024 р.

Олена НЕСТЕРОВА



5958936588697767

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
в.о. директора КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6"
Валентина КІНЧЕВСЬКА
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«31» 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. Збірник тез доповідей III міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: Modern challenges and future prospects» (21-23 жовтня 2024 р., Мюнхен, Німеччина) С. 63-66.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024р. в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6» ЗМР, амбулаторія № 6
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з липень 2024 р. по жовтень 2024р.
- Загальна кількість спостережень 30
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач амбулаторії № 2
КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги № 6"
«31» 10 2024 р.

Тетяна РАМАЛЬЮ РОКЕ



5958936588697767

ДОДАТОК А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП Харківської
 обласної ради «Обласна клінічна лікарня»
 Руслан ВРАГОВ
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)

20__р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб лікування нейрокогнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. *Збірник тез доповідей III міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: Modern challenges and future prospects»* (21-23 жовтня 2024 р., Мюнхен, Німеччина) С. 63-66.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024р. в кардіологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з липня 2024 р. по жовтень 2024р.
- Загальна кількість спостережень 20
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Т.в.о. завідувача кардіологічним відділенням
 КНП ХОР " Обласна клінічна лікарня"

Харченко Н.С.

«31» 10 2024 р.



5958936588697767

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Тернопільська міська
 комунальна лікарня № 2», м. Тернопіль
 Ростислав ЛЕВЧУК
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 20 » листопада 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Спосіб діагностики нейровегетативних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19»
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
 Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 106-113 DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2024р. в КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2», м. Тернопіль, відділення внутрішніх хвороб № 2
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з вересня 2024 р. по листопад 2024р.
- Загальна кількість спостережень 25
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики вегетативних, тривожно-депресивних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач відділення внутрішніх хвороб № 2
 КНП «Тернопільська міська комунальна
 лікарня № 2», м. Тернопіль

« 28 » 11 2024 р.

Р.П. Дуць



5958936588677767

ДОДАТОК А6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26
Мануйлов Сергій Миколайович, Михайловська Наталія Сергіївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 106-113 DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)¹
- Впроваджено за 2024 р. в КНП «Міська поліклініка №3», м. Чернівці
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з вересня 2024 р. по листопад 2024р.
- Загальна кількість спостережень: 20
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення сімейної медицини
КНП "Міська поліклініка № 3" м. Чернівці

«29» 11 2024 р.



Наталія МАНЮК



5958936588697767

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету

к.мед.н. Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«*[Signature]*» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики вегетативних, тривожно-депресивних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.
- 3. Джерело інформації:** Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143).С. 106-113 DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра сімейної медицини.
- 5. Терміни впровадження:** травень 2024 р. – грудень 2024 р.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).
- 7. Ефективність провадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики вегетативних, тривожно-депресивних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Завідувачка кафедри
сімейної медицини
Буковинського державного
медичного університету,
д.мед.н., професорка

«*[Signature]*»

Лариса СИДОРЧУК

«26» 12 2024 р.



595893658867767

ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету



професор Вадим ВІЗІР

«27» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19»

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т.16. № 2 (61). С. 86-92. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність провадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини
та внутрішніх хвороб
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

«27» 12 2024 р.



5958936588697767

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
професор Вадим ВІЗІР
«27» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143).С. 106-113 DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність провадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики вегетативних, тривожно-депресивних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 1
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

 Дмитро ЛАШКУЛ

«27» 12 2024 р.



5958936588677767

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

професор Вадим ВІЗІР

« 12 » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб лікування нейрокогнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. *Збірник тез доповідей III міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: Modern challenges and future prospects»* (21-23 жовтня 2024 р., Мюнхен, Німеччина) С. 63-66.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей лікування хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Олег КРАЙДАШЕНКО

« 27 » 12 2024 р.



595893658867767

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
професор Вадим ВІЗІР

«27» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19»
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.
- 3. Джерело інформації:** Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143).С. 106-113 DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 3.
- 5. Терміни впровадження:** вересень 2024 р. – грудень 2024 р.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).
- 7. Ефективність провадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики вегетативних, тривожно-депресивних та когнітивних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 3
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Сергій ДОЦЕНКО

«27» 12 2024 р.



595893658867767

ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
професор Вадим ВІЗІР
«27» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т.16. № 2 (61). С. 86-92. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 2.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 2
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
к.мед.н., доцент

Олександр ДЕМІДЕНКО

«27» 12 2024 р.



5958936588677767

ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету

проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ

«31» 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т.16. № 2 (61). С. 86-92. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківський національний медичний університет, внутрішньої медицини №3 та ендокринології.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність провадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 та
ендокринології
Харківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Лариса ЖУРАВЛЬОВА

«31» 10 2024 р.



595893658867767

ДОДАТОК А14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
проф. д-р біол. наук Іван КЛІЩ

«26» 1d 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, б. Марії Примаченко, 26), Михайловська Н.С., Мануйлов С.М.

3. Джерело інформації: Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т.16. № 2 (61). С. 86-92. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра терапії та сімейної медицини.

5. Терміни впровадження: вересень 2024 р. – грудень 2024 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність провадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних змін серця та показників енергетичної роботи міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д.мед.н., професор

 Лілія БАБІНЕЦЬ

«26» 1d 2024 р.



595893658867767

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Особливості нейровегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2(143). С.106-113. – DOI: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015. (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).

2. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. *Сучасні медичні технології*. 2024. № 2 (61), квітень – червень 2024 р. С. 86-92. – DOI: 10.14739/mmt.2024.2.301678. (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).

3. Мануйлов С.М., Михайловська Н.С. Гормонально метаболічні маркери та їх взаємозв'язки з нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеного COVID 19. *Патологія*. 2024 Т. 21, № 3(62). С. 193-198. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.308727 (Здобувачем проведено розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до



друку. Михайловська Н.С. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

4. Мануйлов С.М. Зміни якості життя хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID 19 залежно від психовегетативного статусу та когнітивної дисфункції. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції “Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики” ЦФЕНД (19 травня 2023, м. Дрогобич). С. 61-62.*

5. Мануйлов С.М. Клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Тези за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). С. 25-26.*

6. Мануйлов С.М. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця у long-covid періоді. *Тези за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024» (23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя). С. 26.*

7. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Особливості вегетативних порушень у пацієнтів з ІХС у LONG-COVID періоді. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції «Current state and modernization priorities of science, education and society» (May 24, 2024, Aarhus, Denmark). С. 36-37. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

8. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Взаємозв'язок когнітивних, тривожно-депресивних та вегетативних порушень у хворих з ІХС після



595893658867767

перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19. *Тези за матеріалами XXV Національного конгресу кардіологів України. (24–27 вересня 2024 р., Київ). С.163-164. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

9. Михайловська Н.С., Мануйлов С.М. Вплив комплексного лікування на когнітивні та тривожно-депресивні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. *Тези за матеріалами міжнародної науково-практичної конференції «Scientific research: modern challenges and future prospects» (October 21-23, 2024, Munich, Germany). С. 63. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

10. Мануйлов С.М. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19 на тлі проведеного комплексного лікування екзогенним L-аргініном та фенібутром. *Тези за матеріалами 12 міжнародної науково-практичної конференції «Science and society: modern trends in a changing world» (October 28-30, 2024, Vienna, Austria). С. 71.*



5958936588677967

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023», м. Запоріжжя, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

2. Міжнародна науково-практична конференція “Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики”, м.Дрогобич, 2023р.(публікація, усна доповідь).

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря», м.Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

6. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря», м. Тернопіль, 2024 р. (усна доповідь).



5958936588677167

8. Міжнародна науково-практична конференція “Current state and modernization priorities of science, education and society”, Aarhus, Denmark, May 24, 2024 (публікація).

9. 84 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024», м. Запоріжжя, 2023 р. (публікація).

10. XXV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2024 р. (публікація).

11. III Міжнародна науково-практична конференція «Scientific research: modern challenges and future prospects», Munich, Germany, October, 2024 (публікація, усна доповідь).

12. XII Міжнародна науково-практична конференція "Science and society: modern trends in a changing world" Vienna, Austria October, 2024 (публікація, усна доповідь).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: МАНУЙЛОВ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ 3497202538;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3497202538;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000009A8F5E01249D2806;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 12:10 28.03.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:10 28.03.2025;



5958936588677767

