

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**



**МОСТОВИЙ СЕРГІЙ ЄВГЕНІЙОВИЧ**

УДК 616.12:616.24:615.46:[ 616.98:578.834COV]-612.127.4

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ  
МІОКАРДА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ  
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ, ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ ТА  
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З  
КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ (COVID -19)**

**14.01.11 – Кардіологія**

**Реферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ - 2025**

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1  
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м. Київ

**Науковий консультант:**

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

**Нетяженко Василь Захарович**, Національний медичний університет імені  
О.О.Богомольця, МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої  
медицини №1, м. Київ.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кзаков Юрій Михайлович**, завідувач кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного  
університету, Міністерства охорони здоров'я України, м. Полтава

доктор медичних наук, доцент **Кравченко Анатолій Миколайович**, завідувач  
наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Центр  
інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

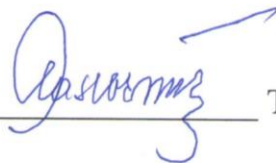
доктор медичних наук, професор **Скибчик Василь Антонович**, професор кафедри  
сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО Державного  
некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені  
Данила Галицького», Міністерства охорони здоров'я України, м. Львів

Захист відбудеться: «16» грудня 2025 року об 12:00 годині на засіданні  
спеціалізованої Вченої Ради Д 26.003.08 при Національному медичному університеті  
імені О.О.Богомольця МОЗ України за адресою: 01601, м. Київ, Бульвар Шевченка,  
13, конференц-зала.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Національного медичного  
університету імені О.О.Богомольця Міністерства охорони здоров'я України за  
адресою (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08  
доктор медичних наук, професор



Тетяна МАЛЬЧЕВСЬКА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає вагоме місце у концепції патофізіологічної послідовності серцево-судинних подій, де традиційні фактори ризику, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз та тромбоз ініціюють прогресуюче ремоделювання міокарда, розвиток серцевої недостатності (СН) та фатальні судинні події [Herzog M.J., 2025]. Пандемія COVID-19 докорінно змінивши перебіг ІХС демонструє перехід стратифікації від помірної до високого кардіоваскулярного ризику.

Після SARS-CoV-2 не тільки загострюються існуючі захворювання, а і нерідко маніфестують *de novo* артеріальна гіпертензія (АГ), СН, зростає ризик міокардиту, постуральної ортостатичної тахікардії, інфаркту міокарда II типу, фібриляції передсердь (ФП), артеріальних, венозних тромбозів та інсультів [Krishna V.A., 2024]. Порушення охоплюють центральну та вегетативну нервову систему, описані інфаркти мозку в контексті Long-COVID-19 [Tsampasian V. et al., 2025].

COVID-19 значно змінює внутрішньосерцеву гемодинаміку: характерним є гіпердинамічний кровообіг з нормальним легенеvim судинним опором (ЛСО), що відрізняє COVID-19 від класичного гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС), де спостерігається підвищення лінійного судинного опору [Caravita S. et al., 2021].

Відмічена висока варіабельність серцевого ритму (ВСР), подовження QT і часті випадки правошлуночкової недостатності та легеневої гіпертензії (ЛГ), особливо у критичних хворих [Gevorkyan E., 2024]; підвищення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ) сприяє набряку легень та дихальній недостатності [Brogi E. et al., 2022].

Стало відомим, що COVID-19 супроводжується нестабільністю церебрального кровотоку [Ghotbi Z., 2020], зниженням швидкостей кровотоку в основних мозкових артеріях у гострий період [Wool G.D., 2020]. Підвищення тропоніну (сTn) та феритину асоційоване з високою летальністю [Šikić J., 2021].

Ендотелій судин, втрачаючи свої протективні властивості в умовах COVID-19-асоційованого запалення стає найбільш вразливим і ініціює ендотеліїти та імунотромбози. Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 підтверджується зниженням ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД), підвищенням рівня циркулюючих ендотеліоцитів та зростанням активності фактора Віллебранда [Ergül G., 2021; Guervilly C., 2020; Goshua G., 2020].

Лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ) демонструє чотири мікросудинні фенотипи у хворих, які перенесли COVID-19 [Šikić J., 2021]. Капіляроскопія виявила великі, звиті деформовані капіляри, зменшення їх щільності [Gotelli E., 2025].

COVID-19 супроводжується комплексними порушеннями гемостазу: гіперкоагуляцією, активацією тромбоцитів, пошкодженням ендотелію та

зниженням фібринолізу. У тяжких випадках зростають рівні фібриногену (ФГ), фактора VIII згортання крові та фактора Віллебранда (vWF), а рівні протеїну С і антитромбіну III (АТ-III) знижуються [Dos Santos F., 2023], але зміни показників гемостазу при поєднанні ІХС з COVID-19 практично не досліджені.

При COVID-19, результати досліджень антитромбоцитарної терапії неоднозначні [Abani Obbina et al, 2022]. Використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та P2Y12-інгібіторів не виявило переваг [Xialong Zong et. al., 2022], але використання нових оральних антикоагулянтів (НОАК) показало потенційну користь стосовно зниження летальності при тривалому використанні [Qingchun Song, 2024]. Тому лишається актуальним питання підбору оптимальної антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії у хворих на ІХС з постковідним синдромом.

Обмеженими є дані щодо довгострокової (через 6 і 12 місяців) динаміки внутрішньосерцевої і церебральної гемодинаміки, стану мікроциркуляції, показників ендотеліальної функції, ВСР, плазмового та тромбоцитарного гемостазу в цієї категорії пацієнтів, зокрема з урахуванням тяжкості перенесеної інфекції, фенотипу СН та супутніх коморбідних захворювань.

Окремою не вирішеною проблемою є відсутність чітких критеріїв стратифікації ризику прогресування СН та цереброваскулярних подій у хворих на ІХС з постковідним синдромом з використанням доступних неінвазивних методів — ехокардіографії, доплерографії брахіоцефальних та мозкових судин, цифрової капіляроскопії, лазерної доплерівської флоуметрії, лабораторної оцінки ендотеліального ушкодження та коагуляційного статусу.

Недостатньо визначено прогностичну цінність змін показників мікроциркуляції, мікроемболічного навантаження, маркерів ендотеліальної дисфункції (фактор Віллебранда, циркулюючі ендотеліальні клітини), D-димеру, природних антикоагулянтів у формуванні «постковідного тромбогенного фенотипу» у пацієнтів з ІХС.

Вищевикладене стало підставою для проведення цього дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проведені в роботі є фрагментом наукової роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Корекція змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів із коронарними синдромами та гіпертонічною хворобою з врахуванням наявності коморбідної патології» Державна реєстрація: № 0121U110275.

Проспективне дослідження було схвалено локальним комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол N163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні.

**Мета дослідження.** Визначити патофізіологічні механізми ремоделювання міокарда, змін мікроциркуляції, церебрального кровотоку та системи гемостазу у хворих на ІХС із перенесеним COVID-19 з метою оптимізації діагностики та лікування гемодинамічних і тромботичних порушень.

**Завдання дослідження:**

1. Співставити залежність змін внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки, показників гемостазу у хворих на ІХС від вираженості дисфункції ЛШ порівняно з контролем.
2. Встановити особливості змін внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки, показників мікроциркуляції та плазмово-тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС з COVID-19 від вираженості дисфункції ЛШ, порівняно з хворими на ІХС.
3. Оцінити вплив COVID-19 з урахуванням важкості ураження легень, на стан внутрішньосерцевої, церебральної гемодинаміки, мікроциркуляції та показники плазмово-тромбоцитарного гемостазу.
4. Вивчити особливості гемодинаміки, мікроциркуляції, варіабельності серцевого ритму (ВСР), показників гемостазу у хворих на ІХС, COVID-19 та при їх поєднанні.
5. Визначити інформативність лазерної доплерівської флоуметрії, цифрової капіляроскопії у хворих на ІХС з перенесеним COVID -19.
6. Розробити алгоритм прогнозування виникнення ускладнень (смерті, СН та інсульту) на підставі аналізу змін показників внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки, стану мікроциркуляції та тромбоцитарного гемостазу після річного спостереження.
7. Оцінити стан внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки, стану мікроциркуляції та тромбоцитарного гемостазу на тлі антитромботичної терапії у хворих після 6-ти і 12-ти місяців від перенесеного COVID-19.
8. Дослідити діагностичне значення показників внутрішньосерцевої, церебральної гемодинаміки, мікроциркуляції та функції ендотелію у хворих на ІХС та COVID -19 в залежності від ефективності лікування.

*Об'єкт дослідження:* хворі на ішемічну хворобу серця у поєднанні з коронавірусною хворобою COVID-19.

*Предмет дослідження:* патофізіологічні механізми ремоделювання міокарда, мікроциркуляторних і цереброваскулярних порушень та дисфункції гемостазу у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, їх взаємозв'язок між собою та з показниками ВСР, а також вплив цих механізмів на ризик смерті, інсульту й прогресування СН.

**Методи дослідження:** загальноклінічне обстеження, ехокардіографія (ЕхоКГ) з визначенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, дослідження церебральної гемодинаміки (ЦГ) методом ультразвукової доплерографії судин голови та шиї, лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), цифрова капіляроскопія (ЦК), холтеровське моніторування ЕКГ

(ХМЕКГ) з визначенням показників варіабельності серцевого ритму (BCP), плазмовий гемостаз (ПГ), тромбоцитарний гемостаз (ТГ), проба Целермайера для оцінки ендотеліальної функції, гуморальні маркери ендотеліальної функції (фактор Віллебранда і циркулюючі ендотеліоцити) та статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі набуло подальшого розвитку визначення патофізіологічних механізмів формування і прогресування ІХС на тлі перенесеного COVID-19 (С-19). У хворих на ІХС із COVID-19 ідентифіковано фенотип ремоделювання серця, що демонструє формування комбінованої систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка з помірно зниженою систолічною функцією, розширенням правого шлуночка та ознаками легеневої гіпертензії постковідного генезу.

Доведено зв'язок порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки з цереброваскулярною дисфункцією у хворих на ІХС із перенесеним COVID-19, що проявляється зниженням мозкового кровотоку в басейні середньомозкової (СМА) та базиллярної артерій (БА), у поєднанні зі зростанням частоти мікроемболічних сигналів, як маркера ризику ішемічних церебральних подій.

Виявлено структурно-функціональні зміни мікроциркуляції у хворих на ІХС на тривалу персистенцію вірусу COVID-19 із констатованою рарифікацією капілярів, зниженням мікросудинного резерву та формуванням патологічних фенотипів мікроциркуляції (застійно-стазичного, гіперемічного), асоційованих з децентралізацією регуляції мікросудинного тонусу.

Досліджено поєднане зниження амплітуди ендотеліальних, нейрогенних та міогенних флаксмоцій за даними ЛДФ у хворих на ІХС із постковідним синдромом, що зумовлено поєднанням ендотеліоцитопатії, запально-гіпоксичного ураження мікросудинного русла, втратою автономної нейроваскулярної регуляції та зниженням мікросудинного резерву.

Визначено роль дисфункції системи гемостазу як ключового механізму прогресування гемодинамічних порушень у хворих на ІХС після COVID-19: виявлено формування «постковідного тромбогенного фенотипу» з підвищенням рівнів фібриногену, D-димеру, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), фактора Віллебранда (vWF) та зростанням спонтанної й індукованої агрегації тромбоцитів на тлі виснаження протеїну С і антитромбіну III (АТ-III).

Доведено прогностична значущість показників церебральної гемодинаміки та мікроциркуляції. Предикторами несприятливих подій (летальність, інсульт, прогресування СН) виявились зниження швидкості кровотоку в базиллярній артерії (БА), зменшення РКК, підвищення індексу звитості капілярів (ІЗК), приріст мікроемболічних сигналів (МЕС) та

підвищення частки патологічних фенотипів мікроциркуляції (гіперемічного та застійно-стазичного).

При існуючій невизначеності щодо вибору антитромботичної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19 інфекцію у хворих на ІХС із постковідним синдромом встановлено диференційний вплив ацетилсаліцилової кислоти (АСК), клопідогрелю та нових оральних антикоагулянтів (НОАК) на ремоделювання серця, мікроциркуляцію, показники гемостазу та ризик тромботичних подій через 6 і 12 місяців спостереження. Клопідогрель достовірно відновлював ендотеліальну функцію, систему мікроциркуляції, а також показники тромбоцитарного гемостазу. НОАК знижували кількість мікроемболічних сигналів, зменшували легеневу гіпертензію, сприятливо впливав на параметри плазмового гемостазу. АСК збільшувала фракцію викиду лівого шлуночка та спричиняла позитивні зміни показників мікроциркуляції.

Удосконалено підходи до інтегральної оцінки гемодинамічних порушень на основі поєданого аналізу ехокардіографії, транскраніальної доплерографії, цифрової капіляроскопії, лазерної доплерівської флоуметрії та показників системи плазмово-тромбоцитарного гемостазу для стратифікації ризику у пацієнтів із ІХС і постковідним синдромом.

**Практичне значення одержаних результатів.** Уточнена модель клінічного обстеження пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 сприятиме ранньому виявленню серцево-мозкових та мікроциркуляторних порушень.

Запропонована стратифікація ризику у хворих на ІХС із постковідним синдромом із виділенням груп високого ризику летальності, інсульту та прогресування СН та встановлення їх предикторів. Серед предикторів інсульту визначені: РКК2, КДРлш, ШКФ; серед предикторів летальності: ПСШ БА, іММЛШ, ФВлш; серед предикторів прогресування серцевої недостатності - МЕС, ІЗК, АЕФ, БА. Впровадження цієї моделі дає змогу персоналізувати інтенсивність лікування та частоту спостереження.

Встановлені практичні орієнтири для інтерпретації діастолічної дисфункції. Показано, що перехід від порушення релаксації ( $E/A < 1$ ) до псевдонормального та рестриктивного типу супроводжується зростанням тиску наповнення ЛШ, підвищенням СТла та зниженням мозкової перфузії, що є підставою для інтенсифікації терапії та моніторингу церебрального кровотоку і МЕС.

Клінічно встановлено значення панелі ендотеліальної дисфункції з вивленим підвищенням vWF, кількості циркулюючих ендотеліоцитів у поєднанні зі зниженням ЕЗВД і ЕНВД рекомендовано використовувати як маркери активної ендотеліоцитопатії та мікротромбозу, що вимагає корекції антитромботичної та ендотеліопротективної терапії.

Використання ЛДФ і ЦК для раннього виявлення мікроциркуляторних розладів і виявленої рарефікації капілярів, зниження швидкості капілярного кровотоку, пригнічення ендотеліальних, нейрогенних, міогенних флаксмоцій і низького оклюзійного резерву є підставою для старту або посилення ендотеліопротекції, вибору антитромботичної терапії з урахуванням мікроемболічного навантаження та частішого моніторингу з повторними визначеннями ЦК або ЛДФ через 6–12 міс.

Обрана тактика ведення пацієнтів залежно від ФВлш і типу діастолічної дисфункції. При ФВлш $>$ 50% і Е/А $<$ 1 доцільно оцінювати vWF, фібриноген, РКК1, кровотік у СМА для раннього виявлення гіперкоагуляції та мікрогіпоперфузії. При ФВлш $<$ 50% з псевдонормальним та рестриктивним типом обов'язковим є контроль кровотоку в БА, КДО та капілярних вимірювань (довжина і щільність), оскільки саме ця підгрупа має найбільший ризик ускладнень.

Згідно встановлених різнонаправлених ефектів рекомендована персоналізація антитромботичної терапії. Клопідогрель проявив ефект виразного відновлення ендотеліальної функції за показниками ЕЗВД і ЕНВД, мікроциркуляторної функції за РКК1 і РКК2, зниження МЕС і спонтанної тромбоцитарної агрегації. НОАК продемонстрували ранне і стаке зниження СТла, найкраще зменшення МЕС у віддалені терміни, поліпшення плазмового гемостазу (D-димер, РФМК). АСК сприяла зростанню мікросудинної реактивності, приросту ПСШ у СМА та позитивній динаміці ФВлш. Отримані дані можна використовувати для обґрунтованого вибору антитромботичної терапії першої лінії та її ескалації у хворих ІХС після перенесеного COVID-19.

З огляду маршрутизації пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19 запропоновано динамічні спостереження через 6 і 12 місяців з повторною оцінкою: ФВлш, СТла, типів мікроциркуляції за даними ЛДФ і ЦК, МЕС і панелі гемостазу. Такий підхід дозволяє фіксувати відповіді на терапію, своєчасно ідентифікувати “non-responders” (10%) і змінювати лікувальну стратегію.

На основі виявлених предикторів несприятливого перебігу запропоновано практичний алгоритм раннього виявлення ризику летальності, інсульту та прогресування СН у пацієнтів з ІХС, що перенесли COVID-19, з рекомендаціями відносно інтенсивності антитромботичної терапії, обсягу ендотеліопротекції, частоти інструментального й лабораторного моніторингу, показань до консультації невролога, кардіолога та своєчасної госпіталізації.

Розроблені протоколи оцінки (ЕхоКГ, УЗД БЦА, ЛДФ, ЦК, гемостаз) адаптовані для використання у терапевтичних, кардіологічних, інфекційних, неврологічних та реабілітаційних відділеннях; результати

інтегровані в навчальні модулі кафедр інфекційних та внутрішніх хвороб для підготовки лікарів.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури та обґрунтована актуальність проведеного дослідження, визначено його мету і завдання, виконано власноруч клінічні та інструментальні (ЕхоКГ, УЗД судин голови та шиї, ЦК, Холтерівське моніторування ЕКГ, ЛДФ) обстеження, аналіз та узагальнення отриманих результатів і сформульовані висновки, написані всі розділи дисертаційної роботи. Дисертант особисто приймав участь в лікуванні хворих, здійснював повторні обстеження через 6 і 12 місяців. Здобувач не використовував ідеї або розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення результатів дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях, з'здах та конгресах: XXIV Національний конгрес кардіологів України присвячений 60-річчю Всеукраїнської асоціації кардіологів України. (Київ, 2023); Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» (Київ, 2023); Науково-практична конференція «Судинна патологія: організаційні та клінічні аспекти надання медичної допомоги в умовах воєнного стану» (Київ, 2023); XXV Національний Конгрес кардіологів України. (Київ, 2024); Науково-практична конференція з міжнародною участю "Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах" (Київ, 2024 р.); Науково-практична конференція. «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи іноваційного розвитку» (Київ, 2024); 92<sup>nd</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), August 2024. Volume 395. Supplement 1EAS Abstracts 2024. P608 / #712, Poster Topic: AS04 CLINICAL VASCULAR DISEASE / AS04.15 (Lyon, 2024); «The 93<sup>rd</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), to be held in Glasgow, UK, 4-7 May 2025» (Glasgow, 2024); XXVI Національний конгрес кардіологів України. КардіоПрогрес 2025: Україна та світові тенденції. Від науки до практики (Київ 2025).

Апробацію дисертації було проведено на фаховому семінарі на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця „Загальні питання внутрішніх хвороб” („30” червня 2025 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові роботи, з них 10 статей в міжнародній наукометричній базі Scopus, 12 у фахових виданнях, 8 тез доповідей у матеріалах симпозіумів та конференцій за кордоном та в Україні.

**Обсяг та структура дисертації:** основний текст дисертації, викладений на 429 сторінках машинописного тексту, містить 110 таблиць та

ілюстрований 43 рисунками. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Бібліографічний покажчик містить 532 наукових джерела, з яких 29 кирилицею і 503 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Клінічна характеристика обстежених хворих та методи дослідження.** Дослідження проводили відповідно до основних положень конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.) вимог належної клінічної практики (1996р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень (1964-2000pp.).

Для досягнення поставленої мети обстежено 79 хворих на ІХС, без ознак COVID-19, а також 127 хворих з ІХС які перенесли COVID-19 та 181 пацієнт з COVID-19 без ІХС на клінічних базах Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: Київської міської клінічної лікарні № 18 та медичного центру «Медбуд». Контрольну групу склали 37 здорових, невакцинованих волонтерів без ознак ІХС і з негативним ПЛР-тестом на COVID-19, медіанний вік яких становив 41 рік, міжквартильний інтервал (37–44 роки). У цій групі було 12 жінок (32,4%). У всіх хворих отримували згоду на проведення досліджень та тривале спостереження.

Верифікацію COVID-19 здійснювали шляхом виявлення РНК SARS-CoV-2 у зразках з верхніх дихальних шляхів за допомогою ПЛР-тесту. Наявність і ступінь тяжкості COVID-19-асоційованого ураження легень оцінювали за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ).

В першу групу (ІХС) увійшло 79 пацієнтів, медіанний вік яких становив 60 років, міжквартильний інтервал (53,5–64 роки). З них 32 особи були жіночої статі (40,5%). У 18 (23%) пацієнтів був ЦД 2-го типу, у 32 (40%) – перенесений інфаркт міокарда (ІМ), стентування коронарних артерій (КА) виконано у 12 (15%), аорто-коронарне шунтування (АКШ) – у 8 (10%), хронічна хвороба нирок (ХХН) – у 12 (15%), аневризма аорти виявлена у 4 пацієнтів (5%).

У другу групу ІХС з перенесеним COVID-19 увійшло 127 пацієнтів, медіанний вік яких становив 63 роки, міжквартильний інтервал (55–72 роки). З них 62 особи були жіночої статі (48,8%). ЦД виявлено у 28 пацієнтів (22%), а ІМ перенесли 40 осіб (32%). Стентування КА або АКШ проведено 27 (22%) пацієнтам. За результатами МСКТ, ураження легень розподілилось таким чином: до 50% – у 44 осіб (35%), від 50 до 75% – у 76 (60%), понад 75% – у 7 осіб (5%).

У 3 групи увійшли 181 хворих на COVID-19 віком  $43,0 \pm 12,7$  років років: 23 хворих на COVID-19, з субтотальним ураженням легень за даними МСКТ - 75% і більше, з вкрай тяжким перебігом; 52 хворих на COVID-19, з тяжким перебігом та ураженням легень до 50-75%, на COVID-19 з помірним перебігом і ураженням легень від 25 до 50% за даними МСКТ; 45 хворих на COVID-19, з мінімальним перебігом і ураженням легень до 25%.

Шлуночкова екстрасистолія практично однаково відмічалась у хворих на ІХС без і з перенесеним COVID-19.

Усіх хворих 1 групи було розподілено на підгрупу зі збереженою систолічною функцією ЛШ - ФВлш $>50\%$  (n=41) та підгрупу із зниженою систолічною функцією лівого шлуночка з ФВлш $<50\%$  (n=38). Для додаткового врахування ступеня діастолічної дисфункції ЛШ хворих з різною ФВлш додатково розділили на осіб з величиною E/A більше і менше 1,0. з 1ФВлш $>50\%$  і E/A $>1,0$  (n= 19), з 1ФВлш $>50\%$  і E/A $<1,0$  (n=22), з ФВлш $<50\%$  E/A $>1,0$  (n=18) 1ФВлш $<50\%$  E/A $<1,0$  (n=20)

Усіх хворих 2 групи було розподілено на підгрупу зі збереженою систолічною функцією ЛШ - ФВлш $>50\%$  (n=59) та підгрупу із зниженою систолічною функцією лівого шлуночка з ФВлш $<50\%$  (n=68). З урахування діастолічної дисфункції: з ФВлш $>50\%$  і E/A $>1,0$  (n= 24), ФВлш $>50\%$  E/A $<1,0$  (n=35), ФВлш $<50\%$  E/A $>1,0$  (n= 39), ФВлш $<50\%$  E/A $<1,0$  (n=29).

При цьому виходили з того, що величина E/A $>1,0$  при ФВлш $<50\%$  однозначно свідчить про псевдо-нормальний/рестриктивний тип трансмітрального кровотоку, а при ФВлш $>50\%$  частіше відображує збережене діастолічне наповнення ЛШ порівняно з пацієнтами з E/A $<1,0$ .

Для уточнення інформативності використаних показників (ЕхоКГ, УЗД СГШ, ЦК, ЛДФ, ДЕ, ТГ, ПГ) 79 хворим 1 групи, 127 хворим 2 групи та 181 хворим 3 групи проводили дослідження через 6- і 12 місяців з врахуванням ефективності загальноприйнятого лікування. Хворі на ІХС отримували протокольне лікування: антитромбоцитарні засоби (аспірин, клопідогрель), НОАК (ривароксабан, апіксабан), бета-адреноблокатори, іАПФ, антагоністи рецепторів до ангіотензину, статини, блокатори кальцієвих каналів тривалої дії, антагоніст альдостерону, сечогінні, нітрати. Пацієнти 3-ї групи отримували стандартну терапію при COVID-19.

Інструментальні методи дослідження включали стандартизований протокол по ЕхоКГ. Лазерну доплерівську флоуметрію (із визначенням ПМ – показника мікроциркуляції, РКК1 – резерву капілярного кровотоку оклюзійної проби, а також РКК2 – нітропроби, амплітуду ендотеліальних флаксмоцій (АмахЕ), нейрогенних (АмахN), міогенних (АмахМ), дихальних (АмахR) і серцевих АмахС); емболодетекцію з визначенням кількості мікроемболічних сигналів за годину в басейні правої та лівої середньомозкових артерій, УЗД БЦА за стандартним протоколом; цифрову капіляроскопію (із визначенням довжини венозної (ДВ) та артеріальної частини капіляру (ДА), калібру венозної (КВ) і калібру артеріальної (КА),

швидкості кровотоку в артеріальній (ША) та венозній частині капіляру (ШВ)), пробу Целермайера (з підрахунком ЕЗВД – ендотелійзалежної та ендотелій незалежної вазодилатації).

Плазмовий гемостаз оцінювали за стандартними коагулологічними методиками: АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ, ФГ при допомозі хронометричного методу за Клауссом, фібринолітичний потенціал характеризував XII-а залежний фібриноліз, антикоагулянтну активність - рівень АТ III і протеїну С, маркерами тромбозу виступали РФМК і Д-димер.

Тромбоцитарний гемостаз характеризували ступінь, швидкість, час спонтанної та індукованої агрегації: АДФ, колагеном, АК, адреналіном, ристоміцином. Досліджувались циркулюючі ендотеліоцити крові, фактор Віллебранда.

У 35 хворих 2-ої групи (ІХС з COVID-19), у 35 хворих 3-ї групи COVID-19, а також у 30 здорових було додатково проведено холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) із визначенням SDNN, rMSSD, pNN50 і SDQT(NN).

Діагноз ІХС був встановлений на основі клінічних даних: скарг, інфаркту міокарда в анамнезі; результатів коронарорентрикулографії, велоергометрії, ЕКГ, добового моніторування ЕКГ, стрес-ехокардіографії з добутаміном.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою пакета EZR version 1.68 (R Statistical Software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Austria). Для оцінки достовірності використовували t критерій Стюдента, ROC-аналізу та регресійного моделювання, обчисленням відношення шансів (OR) і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

**Результати дослідження і їх обговорення.** У пацієнтів із ІХС без ознак COVID-19 (1 група) зі значною дисфункцією лівого шлуночка змінювалась внутрішньосерцева гемодинаміка порівняно зі здоровими особами. Дилатація порожнин серця з гіпертрофією міокарда ЛШ при зниженій ФВлш<50% супроводжувались підвищенням тиску наповнення ЛШ і формуванням легеневої гіпертензії, так званого ремоделювання міокарда.

На прогресування діастолічної дисфункції вказували зміни співвідношення трасмітрального потоку Е/А від порушеного розслаблення (Е/А<1, початкової стадії діастолічної дисфункції) до псевдонормального чи рестриктивного наповнення (Е/А>1) зі зростанням тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ), скороченням часу сповільнення потоку та розвитком легеневої гіпертензії. Зазначені гемодинамічні порушення при вираженій дисфункції ЛШ супроводжувала редуція церебральної гемодинаміки, так ремоделювання ЛШ та ішемія обумовлювали зниження мозкової перфузії на 42% в середніх мозкових артеріях (СМА) (p<0,01), порушення венозного відтоку у венах Розенталя (ВР) до 20% (p<0,01) та збільшення кількості мікроемболічних сигналів за 1 годину (МЕС) в СМА.

В когорті хворих на ІХС без COVID-19 з ФВлш>50% та Е/А>1 відмічались вищі значення РКК2 на 11% (p<0,05), Антиромбіну ІІІ на 5% (p<0,05), а також менші КДОлш і індекс звитості капілярів (ІЗК) проти хворих на ІХС з ФВлш>50% та Е/А>1.

В групі хворих на ІХС з ФВлш<50% та Е/А>1 досліджувався більший діаметр правого шлуночка, вища активність фактора Віллебранда (фВ) на 24% (p<0,01), більша кількість МЕС на 23% (p<0,01), але менший резерв капілярного кровотоку оклюзійної проби на 8% (p<0,05), проти хворих 1 групи з ФВлш<50% та Е/А<1.

У хворих зі зменшеною ФВлш поглиблення систолічної дисфункції, протромботичні зрушення проявлялись підвищенням рівня vWF на 50% (p<0,01) та кількості циркулюючих ендотеліоцитів (ЦЕ) на 41% (p<0,01) на тлі ЕЗВД на 22% (p<0,05), що відображало ендотеліальну дисфункцію. Збільшення розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів на 60% (p<0,01), порівняно з контролем вказували на тромбогенні ризики.

Таким чином, ступінь систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ при ІХС визначає вираженість внутрішньосерцевих гемодинамічних порушень і вторинних цереброваскулярних розладів, а також асоціюється з активацією тромбоцитарно-плазматичного гемостазу.

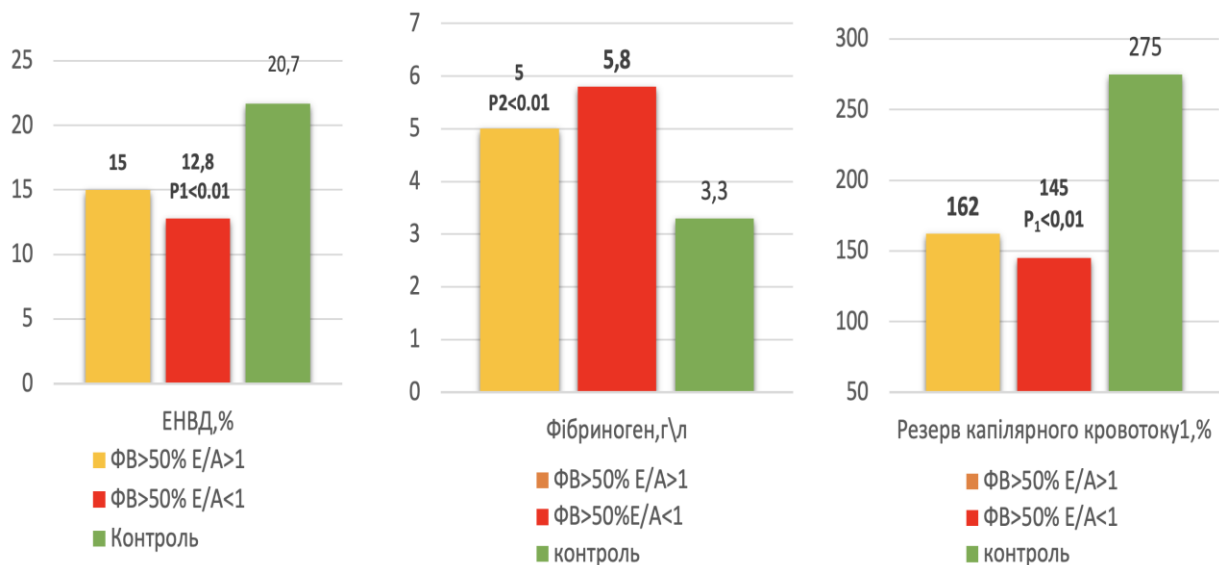


Рис. 1. Показники лазерної доплерівської флоуметрії, церебральної гемодинаміки, гемостазу у хворих на ІХС з перенесеним COVID-19 з ФВлш>50%

На відміну від хворих на ІХС без COVID-19 (С-19) в 2 групі відмічені вищі значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ), правого шлуночку, прогресує діастолічна дисфункція і підвищується тиск в

легеневій артерії на 20%, порівняно з пацієнтами лише з ІХС. У групі ІХС у поєднанні з COVID-19 менші значення пікової систолічної швидкості в СМА на 10% ( $p < 0,01$ ) та найвища кількість мікроемболічних сигналів (МЕС) на 47% ( $p < 0,01$ ) вказували на залучення мозкового кровообігу. Цифрова капіляроскопія (ЦК) виявляла зменшення щільності капілярів і зниження швидкості капілярного кровотоку. За даними лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) пригнічувались резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби (РКК1), резерв капілярного кровотоку нітрогліцеринової проби (РКК2), мікросудинна реактивність. Встановлений дефіцит як нейрогенних флаксмоцій за їх амплітудою на 9%, так і міогенних флаксмоцій за їх амплітудою на 50% ( $p < 0,01$ ).

Враховуючи стан діастолічної функції у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 з ФВлш  $> 50\%$  та, зокрема, при порушеній релаксації ( $E/A < 1$ ) відмічались менша пікова швидкість в лівій СМА, знижений РКК1 на 11% ( $p < 0,05$ ), але вищі значення фібриногену і фактору Віллебранда в порівнянні з хворими цієї групи, але з ФВлш  $> 50\%$  та збереженою діастолічною функцією ЛШ ( $E/A > 1$ ). Рівень ЕНВД у хворих 2 групи з ФВлш  $> 50\%$  і порушенням релаксації на 15% ( $p < 0,01$ ) менший щодо ФВлш  $> 50\%$  збереженою діастолічною функцією ЛШ ( $E/A > 1$ ) (рис. 1).

У хворих 2 групи з ФВлш  $< 50\%$  з псевдонормальним або рестриктивним типом знижувався кровотік в базилярній артерії, час спонтанної агрегації на 12% ( $p < 0,01$ ), а також збільшувався КДОлш і довжина артеріальної частини капіляру на 8% ( $p < 0,05$ ) проти хворих на ІХС з перенесеним COVID-19 при порушеній релаксації ( $E/A < 1,0$ ), що є бiш доброякісним (рис. 2).

У хворих на ІХС з перенесеним COVID-19, відмічена істотна редукція систолічної і діастолічної функції ЛШ, дилатація обох шлуночків та підвищення систолічного тиску легеневої артерії на 20% ( $p < 0,01$ ), ніж при ізольованому перебігу ІХС.

У цих пацієнтів страждала мозкова перфузія і зростало мікроемболічне навантаження на 52% ( $p < 0,01$ ), збільшувався діаметр правого шлуночка на 10%, а також маркери тромбозу РФМК на 35% ( $p < 0,01$ ), на фоні зменшення РКК1 на 15% ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою хворих на ІХС.

Оцінюючи вираженість систолічної дисфункції у хворих 1 та 2 групи слід відмітити, що ті пацієнти з ІХС, які перенесли COVID-19 з ФВлш  $< 50\%$  мали більшу товщину стінки правого шлуночка, МЕС на 30% ( $p < 0,05$ ), вищі значення РФМК, амплітуду дихальних флаксмоцій на 30% ( $p < 0,05$ ) як маркеру гіршого веноулярного відтоку, що свідчило про гіршу мікроциркуляцію, порівняно з хворими не лише на ІХС, але із групою хворих ІХС із ФВлш  $> 50\%$ , які перенесли COVID-19.

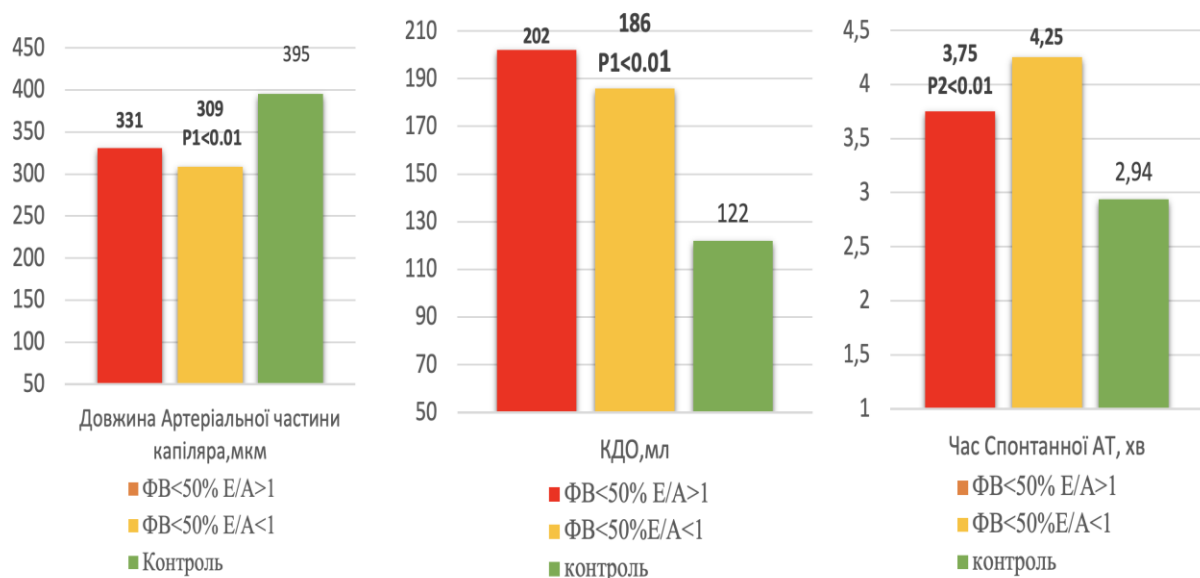


Рис. 2. Показники ехокардіографії, цифрової капіляроскопії і гемостазу у хворих з ІХС з перенесеним COVID-19 з ФВлш<50%

В групі хворих на ІХС з перенесеним COVID-19, із збереженою систолічною функцією (ФВлш>50%) рівень РФМК і МЕС відповідно більші на 54 і 36% ( $p<0,01$ ) щодо групи ІХС; РКК1 менший на 20% ( $p<0,01$ ) щодо 1 групи.

У пацієнтів 3 групи з більш важкою COVID-асоційованою пневмонією знижувалась скоротлива функція міокарда ЛШ та з'являлись ознаки гострого легеневого серця. Зі збільшенням площі ураження легень ФВлш зменшувалась у 47% хворих, тоді як систолічний тиск легеневої артерії зростав у 75% внаслідок, гіпоксичної вазоконстрикції легень.

Фракція викиду ЛШ знижувалась у всіх хворих на COVID-19 щодо контролю, найбільше зниження спостерігалось у хворих з ураженням паренхіми легень 75%. Товщина і діаметр правого шлуночка, а також тиск в легеневій артерії більші у хворих 3 групи з максимальними значеннями при тяжкому ураженні легень (при 50-75% і більше 75% за даними МСКТ).

При наростанні ураження легень при важкому перебігу COVID-19 знижувався мозковий кровотік на 7% ( $p<0,05$ ) з появою більшої кількості мікроемболічних сигналів на 47% ( $p<0,01$ ) у СМА, чого не спостерігалось при ураженні легень до 25% (рис. 3).

Одночасно прогресуюче ураження легень супроводжували виражена ендотеліальна дисфункція та мікроциркуляторні розлади: зі збільшенням важкості COVID-19 регресували показники ендотеліозалежної (ЕЗВД) та незалежної вазодилатації (ЕНВД), сповільнювався капілярний кровотік (зменшувалась швидкість на артеріальному і венозному кінці капілярів) та

знижувалась щільність функціонуючих капілярів. Гіперкоагуляція при COVID-19 обумовлювалась важкістю ураження легень.

У хворих з масивним ураженням легень порівняно з мінімальним (до 25%) реєструвався найбільш виражений коагуляційний дисбаланс: підвищувались рівні фактора Віллебранда на 40% ( $p < 0,01$ ) та інших маркерів тромбогенного стану, знижувались показники антикоагулянтної системи (протеїн С і антитромбін III на 47% і на 14% ( $p < 0,05$ ) щодо ураження легень до 25%), а також простежувались суттєві зміни тромбоцитарної ланки гемостазу (рис. 3).

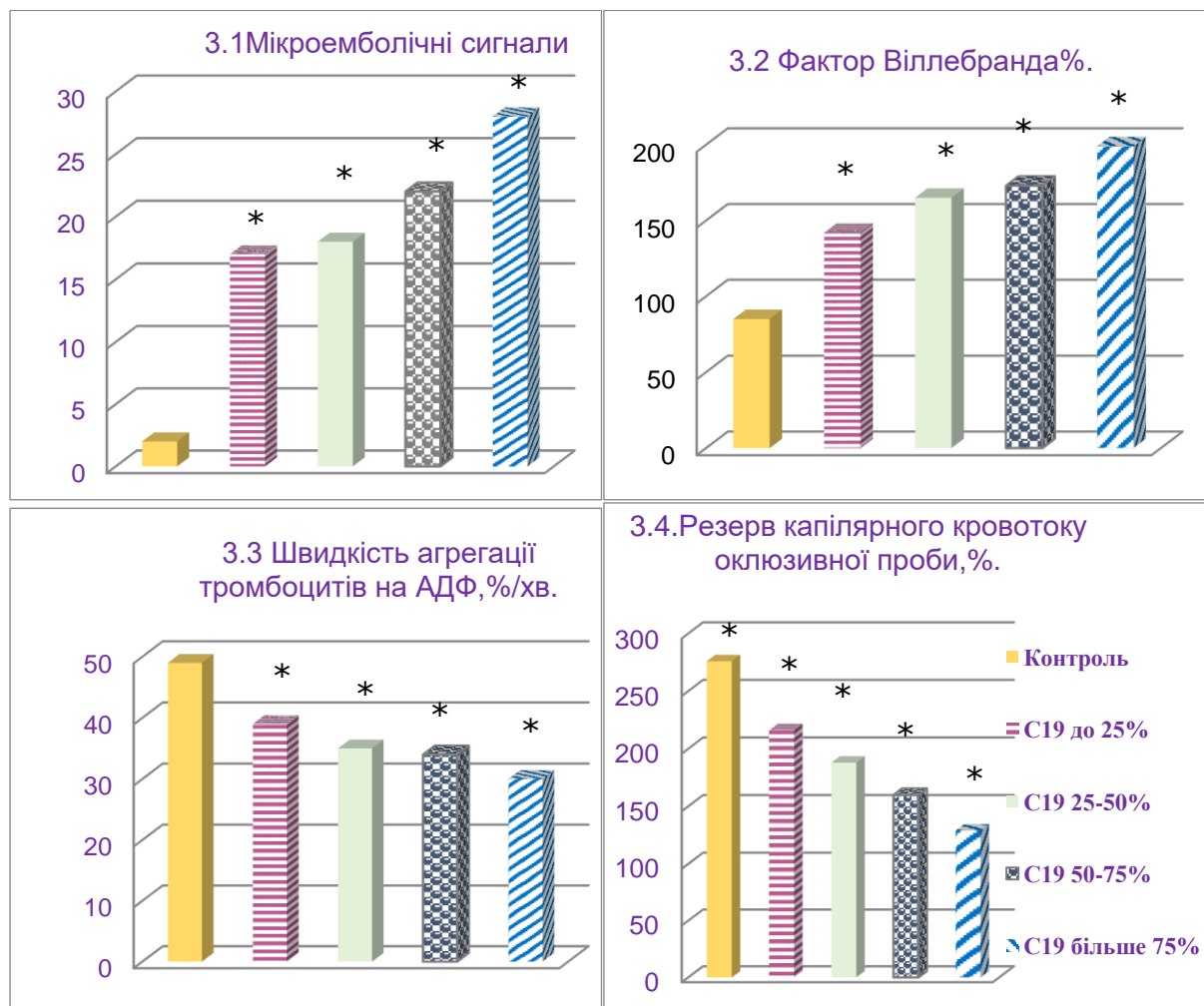


Рис. 3. Показники ЦГ, ЕФ, тромбоцитарного гемостазу і ЛДФ у хворих 3 групи.

При більшому об'ємі ураження легень SARS-Cov-2 достовірно зростала спонтанна та індукована агрегація тромбоцитів і подовжувався час агрегації під дією окремих індукторів (адреналін, колаген, АДФ), що відображало виснаження резервів гемостазу на тлі гіперкоагуляції (рис. 3). Отже, важкий перебіг COVID-19 (значне ураження легень 75% і більше паренхіми легень) асоціюється з потужними порушеннями внутрішньосерцевої та мозкової гемодинаміки, критичними розладами мікроциркуляції й ендотеліальної

функції з найбільшою активацією згортання крові, тоді як при легкому перебігу зміни мінімальні.

Оцінюючи варіабельність серцевого ритму (BCP) в 2 групі відмічено її зниження, особливо SDNN, pNN50 на фоні найбільшої варіабельності подовженого інтервалу QT.

Підвищення спонтанної агрегації на 50% і її швидкості на 35% ( $p < 0,01$ ), при одночасному зниженні агрегаційної відповіді на адреналін на 17% ( $p < 0,01$ ) вказувало на дисбаланс тромбоцитарного гемостазу. У хворих на ІХС з COVID-19 уповільнювалась АДФ-, арахідон-індукована агрегація тромбоцитів на 27% ( $p < 0,01$ ) та підвищувались ступінь агрегації на колаген на 31% і ристоміцин на 38% ( $p < 0,01$ ). Крім того, у хворих на ІХС з COVID-19 зміни з боку плазмового гемостазу проявлялись підвищенням фібриногену, РФМК, Д-димеру, подовженням АЧТЧ, тромбінового часу з одночасним зниженням природних антикоагулянтів (антитромбіну III, протеїну С) порівняно з ізольованою ІХС. Таким чином, COVID-19 на тлі ІХС підсилює ремоделювання міокарда, церебральну гіперперфузію та коагулопатію, погіршуючи показники навіть за однакової вихідної дисфункції ЛШ у порівнянні з пацієнтами без COVID-19.

Неінвазивні методи (ЛДФ, ЦК) виявляли ранні мікроциркуляторні зміни. У хворих на ІХС з COVID-19 ремоделювання капілярів проявлялось достовірним зменшенням щільності функціонуючих петель відповідно на 27% щодо 3 групи, а також на 33% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, їх подовженням й дилатацією, збільшенням індексу звитості на 72% в 2 групі щодо контролю і на 38% порівняно з 3 групою ( $p < 0,01$ ); простежувались явища складжу еритроцитів. Швидкість капілярного кровотоку в артеріальній та венозній частині капіляра достовірно знижувалась в 2 групі на 45% і на 44% ( $p < 0,05$ ) проти контролю, що свідчить про дистонію мікросудин. При порівнянні відповідно з 3 групою і контролем ЛДФ в 2 групі продемонструвало достовірне пригнічення ендотеліальних на 21% і на 32%, нейрогенних на 25% і 39%, міогенних коливань на 20% і 40% та зниження резерву капілярного кровотоку оклюзивної проби на 20% і на 46%. Амплітуда дихальних флаксмоцій збільшувалась на 62% і на 47% ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем і 1 групою, що вказує на порушення венолярного відтоку в 2 групі, в той час як амплітуда серцевих флаксмоцій збільшувалась лише на 28% щодо контролю і на 12% порівняно з 1 групою.

У пацієнтів з ІХС і COVID-19 розроблено прогностичний алгоритм ризику летальності, прогресування серцевої недостатності та інсульту при аналізі динаміки їх кардіо-церебральних і мікроциркуляторних показників та стану гемостазу (рис. 4).

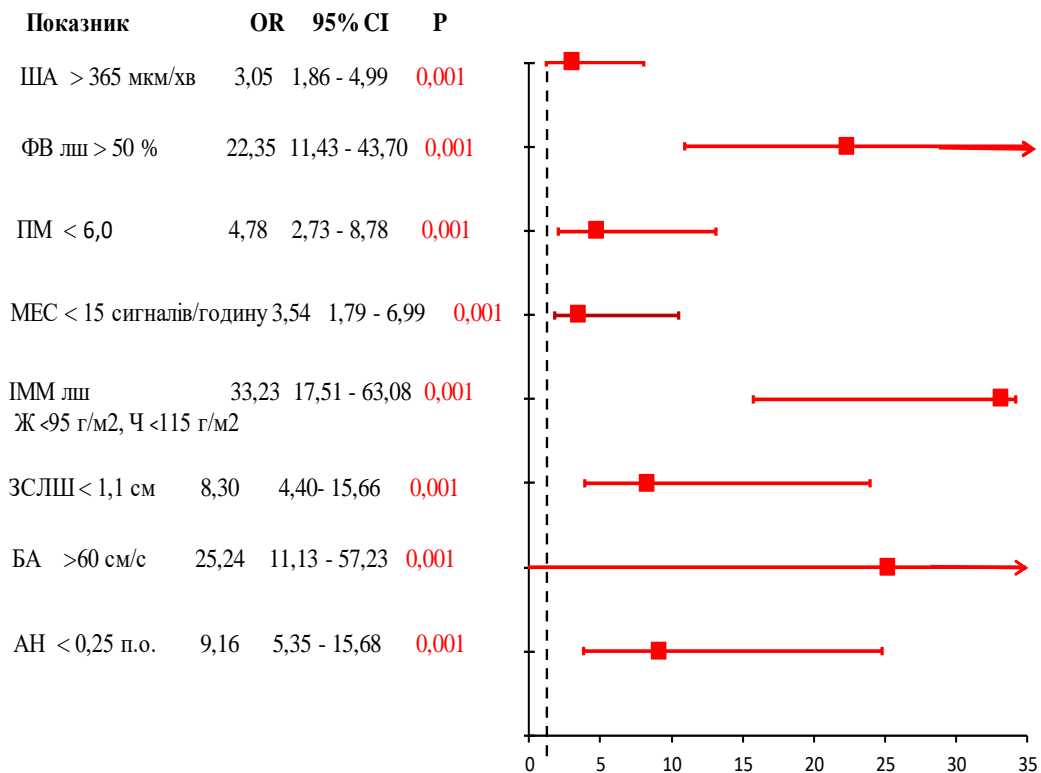


Рис. 4. Порівняння шансів летальності в 2 групі (ІХС з COVID-19)

Серед проаналізованих показників найбільший ризик смерті пов'язували з іММЛШ ( $p < 0,01$ ), OR 32.3 (95% ДІ 11.5 – 63.0). У разі зменшення швидкості кровотоку як в базилярній артерії (БА), так і в артеріальній частині капіляру ризик летальності достовірно збільшувався відповідно OR 25.24 (95% ДІ 11.1 – 57.2) та OR 3,05 (95% ДІ 1,86-4,99).

Порушення церебральної гемодинаміки також внесені до алгоритму відношення шансів: менші значення резерву капілярного кровотоку нітропроби (РКК2) асоціювались із підвищеним ризиком інсульту ( $p = 0,019$ ), OR 3,2 (95% ДІ 1,2-8,5); при збільшенні розміру КДРлш шанс інсульту зростав майже втричі ( $p = 0,040$ ), OR 2.94 (95% ДІ 1.05-8.2), а при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) шанс церебральних подій також зростав ( $p = 0,025$ ), OR=3.6 (95% ДІ 1.17-10.8) (рис. 5).

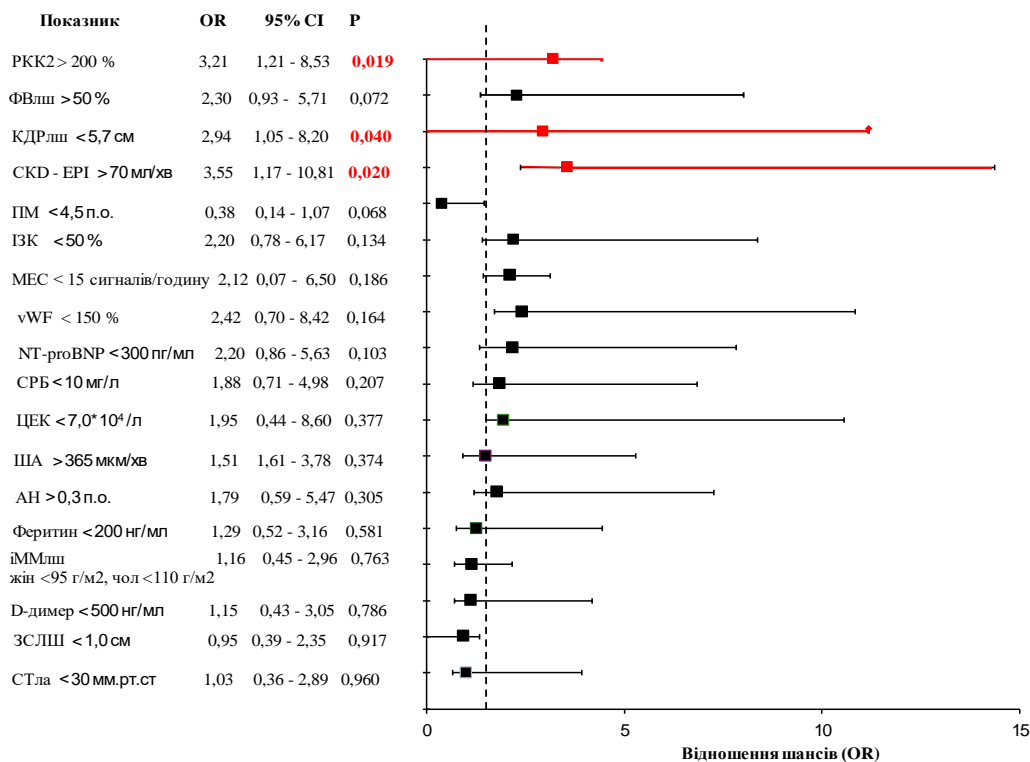


Рис. 5. Відношення шансів ризику інсульту у хворих на ІХС з COVID-19

Прогресування внутрішньосерцевих гемодинамічних розладів впродовж року є предиктором несприятливих клінічних подій: зниження або відсутність приросту ФВлш, збільшення кінцево-діастолічного об'єму та розмірів лівого передсердя, стійка легенева гіпертензія вказують на високий ризик декомпенсації серцевої недостатності. Модель відношення шансів асоційованої з прогресуванням СН корелювала з підвищеними феритином ( $p=0,02$ ), OR 2.1 (95% ДІ 1.13-3.84), ІЗК ( $p=0,005$ ), OR 2.5 (95% ДІ 1.33-4.69), МЕС ( $p=0,036$ ), OR 2.8 (95% ДІ 1.1-7.5), і зворотно з кровотоком в базилярній артерії (БА) ( $p=0,025$ ), OR 2.1 (95% ДІ 1.1-3.9), СМАл ( $p=0,04$ ), OR 1.9 (95% ДІ 1.03-3.60), СМАп ( $p=0,05$ ), OR 1.9 (95% ДІ 1.0-3.5), амплітудою ендотеліальних флаксмоцій (АЕ) ( $p=0,005$ ), OR 2.4 (95% ДІ 1.3-4.4). Застосування розробленого прогностичного алгоритму спрямоване на своєчасне запобігання смерті, прогресуванню серцевої недостатності та цереброваскулярних подій у групі пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19.

Поряд з досягненням позитивного клінічного ефекту у хворих 2 групи через 6 місяців 44% хворих і через 12 місяців 38% виявились – non-responders. Позитивна динаміка стану пацієнтів проявлялась не лише поступовим зростанням ФВлш, зменшенням розмірів камер серця і тиску в легеневій артерії, а також критерієм ефективності терапії було відновлення мікроциркуляції. За даними ЛДФ, на фоні успішного лікування підвищувалася частка пацієнтів із нормоциркуляторним типом та

зменшувалася частка застійно-стазичного фенотипу мікроциркуляції. У разі ІХС з перенесеним COVID-19, ефективне лікування проявлялося збільшенням питомої ваги нормоциркуляторного і спастичного типів та зменшенням гіперемічного і застійно-стазичного фенотипів мікроциркуляції; також було виявлено зниження фактора Віллебранда.

У пацієнтів, які перенесли COVID-19 без ІХС, на фоні терапії також зростала частка нормоциркуляторного (з 2% до 17% на 6 місяці та до 18% на 12 місяці), спастичного з 12% до 22% на 6 місяці та до 27% на 12 місяці) типів мікроперфузії та регресував застійний фенотип мікроциркуляції (з 68% до 44% на 6 місяці, до 38% на 12 місяці), що супроводжувалося зниженням показника мікроциркуляції (ПМ), фактора Віллебранда на 14% ( $p < 0,05$ ) і циркулюючих ендотеліоцитів. Таким чином, зміни мікроциркуляції та ендотеліальних маркерів, відображаючи ефективність лікування можуть слугувати діагностичними індикаторами його успішності. Додатково встановлено, що відновлення клінічного стану корелює з нормалізацією мозкового кровотоку (зростання пікової систолічної швидкості кровотоку в СМА, зменшення кількості МЕС) та частковим відновленням на 10% ( $p < 0,05$ ) щільності капілярних петель і перехідної зони капілярів.

При оцінці показників серцевої гемодинаміки, мікроциркуляції та гемостазу на тлі антитромботичної терапії через 6 і 12 місяців спостереження встановлено, що вже через 6 місяців за даними ЕхоКГ зростала ФВлш, скорочувався ІVRT на 11% ( $p < 0,01$ ) та знижувався систолічний тиск в легеневій артерії на 12% ( $p < 0,05$ ), порівняно з вихідним станом. Це відображає зменшення переднавантаження ЛШ та часткове відновлення діастолічної функції під впливом антитромботичної терапії.

На 12-й місяць лікування зросла ФВлш на 13% ( $p < 0,05$ ), зменшились легенева гіпертензія, сповільнився час трансмітрального кровотоку і діаметр правого шлуночка. Стан мікроциркуляції протягом року після COVID-19 демонстрував позитивну динаміку у більшості пацієнтів, які отримували антитромботичну терапію. РКК1 через 6 місяців зростали на 24% і РКК2 на 17% відповідно ( $p < 0,05$ ), індекс звитості капілярів (ІЗК) і фактор Віллебранда зменшувалися на 17% ( $p < 0,05$ ), стосовно даних на початку лікування.

Через 12 місяців лікування ще в більшій мірі збільшились РКК1 і РКК2 відповідно на 37% і 28% ( $p < 0,05$ ), що вказує на відновлення реактивності капілярів, на фоні більш істотного зниження фактору Віллебранда й ІЗК на 31% і 18% ( $p < 0,05$ ), щодо їх початкових значень.

Вже через 6 місяців ЛДФ показала зростання амплітуди ендотеліальних, нейрогенних, міогенних і серцевих флаксмоцій поряд з одночасною часткою зниження застійно-стазичного фенотипу мікроперфузії, хоча доля спастичного і нормоциркуляторного гемодинамічних типів мікроциркуляції (ГТМ) збільшувалась. Схожість

вищезазначених змін у разі позитивної динаміки визначалась через 12 місяців. Це узгоджується зі зниженням рівня фактору Віллебранда та десквамованих ендотеліоцитів.

Через 6 місяців у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19 спостерігалось відновлення показників церебральної гемодинаміки з редукцією кількості МЕС на 41% ( $p < 0,01$ ), зменшення швидкості кровотоку у венах Розенталя на 8% ( $p < 0,05$ ), хоча пікові систолічні швидкості кровотоку в СМА і в базилярній артерії підвищувались щодо даних на початку лікування. Через 12 місяців у хворих 2 групи знижувались кількість МЕС на 66% ( $p < 0,01$ ), швидкість кровотоку у венах Розенталя, а також збільшувався кровоток в СМА і в базилярній артерії на 28% ( $p < 0,05$ ), при порівнянні з початковими даними. Фракція викиду ЛШ в 2 групі збільшувалась на 10% ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців і на 12% ( $p < 0,05$ ) через 12 місяців щодо гострого періоду COVID-19.

На 6-му місяці в 2 групі знижувався фібриноген на 30% ( $p < 0,01$ ), Д-димер і РФМК на 36% ( $p < 0,01$ ) та ступінь спонтанної агрегації, а також подовжувався тромбіновий час на 14% ( $p < 0,05$ ) та зростав антитромбін III на 10% ( $p < 0,05$ ). Такі зміни відображають зменшення ризику тромбозу (за рахунок дії антитромбоцитарних препаратів, статинів та ін). На 12-му місяці фібриноген знижувався на 23% ( $p < 0,05$ ), РФМК на 48% ( $p < 0,01$ ), ступінь спонтанної агрегації та Д-димер на 47% ( $p < 0,05$ ), таким чином тромбоцитарний та плазмовий гемостаз наближається до норми, залишаючись порушеним лише у 10% хворих. У хворих на ІХС з COVID-19 із відсутністю позитивної динаміки лікування за даними ЛДФ через 6 місяців зникав нормоциркуляторний фенотип і зросла частка застійно-стазичного фенотипу з 75% до 83% ( $p < 0,05$ ), а до кінця року спостерігалось зменшення долі застійно-стазичного фенотипу з 83% до 68% ( $p < 0,05$ ), а також збільшення спастичного фенотипу з 8% до 16% ( $p < 0,05$ ); проте у цих пацієнтів тривало утримувався підвищеним D-димер.

При використанні антитромбоцитарної терапії (АТТ) в підгрупі хворих на тлі прийому АСК (2А гр.) через 6–12 місяців спостерігали зниження систолічного тиску в легеневій артерії і IVRT та підвищення ФВлш, порівняно з даними на початку лікування, завдяки зменшенню тромбоцитарної активації.

В підгрупі хворих, які приймали клопідогрель (2К група) зменшувались DT та СТла, зростала ФВлш через 12 місяців (за рахунок P2Y12-блокади). В групі хворих на ІХС з COVID-19, що приймали НОАК (2Н гр.) спостерігали через 6 і 12 місяців зниження СТла, а також зменшення КДО у порівнянні з початковими даними.

В підгрупі хворих на ІХС з COVID-19 на фоні прийому НОАК через 6 місяців відмічався найменший КДО, а також іММЛШ, а через 12 місяців – найменші розміри лівого передсердя і КДОлш при сталій товщині правого шлуночка. В підгрупі прийому НОАК через 6 місяців зменшувались МЕС і

зростав кровоток в ЗМА; через 12 місяців – відмічено найбільше зниження МЕС та покращення кровотоку в ЗМА, БА та обох ВСА, порівняно з початковими даними. В підгрупі прийому клопідогрелю через 6 місяців знижувались МЕС в більшій мірі на 19%, ніж в групі прийому АСК. У підгрупі терапії АСК спостерігалось підвищувалась швидкість кровотоку в СМА на 6% щодо пацієнтів, які отримували НОАК.

Через 12 місяців у групі пацієнтів, які отримували НОАК, порівняно з хворими, які отримували клопідогрель зменшувалась кількість мікроемболічних сигналів (МЕС) на 30% ( $p < 0,05$ ), а також знижувалась швидкість кровотоку у венах Розенталя.

В підгрупах лікування АСК і клопідогрелем через 6 і 12 місяців відмічалась позитивна динаміка всіх показників ЛДФ, а в підгрупі застосування НОАК – лише часткове відновлення амплітуди нейрогенних та міогенних флаксмоцій у порівнянні з показниками на початок дослідження. В групі хворих на ІХС із перенесеним COVID-19 клопідогрель асоціюється з максимальним приростом ЕЗВД і ЕНВД через 6 та 12 місяців лікування, що перевищує у разі застосуванні АСК і НОАК.

Терапія НОАК протягом піврічного і річного лікування у пацієнтів 2-ї групи супроводжувалась позитивною динамікою всіх показників плазмового гемостазу.

В підгрупі прийому АСК через 6 місяців зменшувалась спонтанна та АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, через 12 місяців, також відмічалось подальше їх зниження. В підгрупі використання клопідогрелю в більшій мірі зменшувалась спонтанна та АДФ-індукована агрегація тромбоцитів через 6–12 місяців лікування, проте помірно збільшувалась агрегація індукована арахідоновою кислотою і колагеном. Через 6 і 12 місяців найменша спонтанна агрегація тромбоцитів та АДФ-індукована агрегація тромбоцитів були в групі клопідогрелю.

У хворих 2 групи в підгрупі прийому АСК підвищувалась систолічна функція лівого шлуночка, збільшувались показники мікроциркуляції, кровотік в СМА, а також зменшувалась спонтанна агрегація тромбоцитів.

Застосування клопідогрелю асоціювалось з відновленням діастолічної функції ЛШ, ендотеліальної реактивності, мікроциркуляторних показників і тромбоцитарного гемостазу. Терапія НОАК супроводжувалась найбільш істотним регресом легеневої гіпертензії, зменшенням МЕС, посиленням церебральної перфузії в ЗМА та БА і оптимізацією параметрів плазмового гемостазу.

Серед хворих 2 групи на ІХС з COVID-19 за наявної мікроциркуляторної і ендотеліальної дисфункції використовували сулодексид ( $n=35$ ), аргінін ( $n=27$ ), цитиколін ( $n=35$ ). Встановлено, що сулодексид ефективно знижуючи vWF на 15% ( $p < 0,05$ ) і ЦЕ на 19% ( $p < 0,05$ ) покращував ендотеліальну функцію, а збільшуючи РКК1 на 18%, РКК2 на 8% ( $p < 0,05$ ) справляв позитивний вплив на мікроциркуляцію порівняно з

хворими на стандартній терапії. У хворих на ІХС з COVID-19 із супутнім стеатозом печінки терапія аргініном знижувала коефіцієнт затухання (КЗ) на 11% ( $p < 0,05$ ), кровотік у ворітній вені 18% ( $p < 0,05$ ), а також збільшувала ПСШ у власній печінковій артерії на 30% ( $p < 0,05$ ), позитивно впливаючи на печінкову гемодинаміку. У пацієнтів 2 групи цитиколін при ЦВХ і наявності МЕС відновлював мозкову перфузію в СМА до 7% ( $p < 0,05$ ) та знижував мікроемболізацію на 41% ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної кардіології – вивчення патофізіологічних механізмів ремоделювання міокарда, структурно-функціональних порушень мікроциркуляції, церебрального кровотоку та ендотеліальної дисфункції із встановленням особливостей перебігу ІХС та формуванням її ускладнень в умовах перенесеного COVID-19 для оптимізації вибору антитромботичної терапії.

1. У хворих на ІХС із ФВлш ( $>50\%$ ), а також із збереженою діастолічною функцією ( $E/A > 1$ ) КДОлш збільшений на 30% ( $p < 0,01$ ) проти контролю, а при ФВлш  $>50\%$  та порушенні релаксації ( $E/A < 1$ ) — на 33% порівняно з контролем. У хворих з ФВлш  $>50\%$  із збереженою діастолічною функцією ( $E/A > 1$ ) РКК2 вищий на 20% ( $p < 0,01$ ), ніж при  $E/A < 1$ , хоча нижчий від контролю на 47% ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів з ФВлш  $<50\%$  знижується кровоток в СМА на 42% ( $p < 0,01$ ) та зростає МЕС на 25% ( $p < 0,01$ ) щодо контролю. У хворих на ІХС з ФВлш  $<50\%$  і  $E/A > 1$  (при рестриктивному типі)  $vWF$  і кількість МЕС більші відповідно на 24% і на 23% ( $p < 0,01$ ); але РКК1 менший на 8% проти  $E/A < 1$ . У всіх хворих з ФВлш  $<50\%$  збільшується спонтанна агрегація тромбоцитів (САГТ) і арахідон-індукована АгТ відповідно на 60% і 39% ( $p < 0,01$ ), порівняно з контролем.

2. У групі хворих на ІХС з перенесеним COVID-19, із збереженою систолічною функцією (ФВлш  $>50\%$ ) рівні РФМК і МЕС відповідно більші на 54 і 36% ( $p < 0,01$ ) щодо групи ІХС; РКК1 менший на 20% ( $p < 0,01$ ) щодо 1 групи. Систолічна дисфункція в 2 групі поєднується із збільшенням рівнів МЕС і РФМК відповідно на 47% і 27% ( $p < 0,01$ ) і амплітудою дихальних флаксмоцій на 42% ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою ІХС.

3. У 47% хворих при COVID-19 асоційованій пневмонії з ураженням більше 75% легеневої паренхіми знижується ФВлш на 12% ( $p < 0,05$ ), у 75% - підвищується систолічний тиск в ЛА на 19% ( $p < 0,05$ ), зростає МЕС на 47% ( $p < 0,01$ ) порівняно з меншою зоною ураження легень (25%). Прогресування COVID-19 супроводжується мікроциркуляторними розладами зі зменшенням ЕЗВД і ЕНВД відповідно на 30% та 26% ( $p < 0,01$ ), ЩК та уповільненням кровотоку в артеріальній частині капіляра відповідно на

22% і 18% ( $p < 0,05$ ), зростанням  $vWF$  і зменшенням протеїну С на 35% ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) та АТ-III на 12% ( $p < 0,05$ ), посиленням ступеня САГТ.

4. У хворих на ІХС з COVID-19 (2 група) в порівнянні з 1 групою відмічається декомпенсація систолічної та діастолічної функції, дилатація обох шлуночків, збільшення СТла на 20% ( $p < 0,01$ ); зниження перфузії в СМА на 10% ( $p < 0,01$ ) та приріст МЕС на 47% ( $p < 0,01$ ). Зменшення швидкості капілярного кровотоку за ЦК на 9% ( $p < 0,05$ ); пригнічення РКК1 на 12% ( $p < 0,01$ ) за ЛДФ свідчить про дефіцит як ендотеліальної на 17% ( $p < 0,01$ ), так і міогенної на 39% ( $p < 0,01$ ) регуляції тонусу артеріол, стосовно 1 групи. Зростання РФМК на 40% ( $p < 0,01$ ) та  $vWF$  на 26% ( $p < 0,01$ ) щодо ІХС свідчить про тромботичні ризики на фоні ендотеліальної дисфункції. Вегетативний дисбаланс із зменшенням SDNN на 47% ( $p < 0,01$ ) і збільшенням відповідно  $rNN50$  на 52% і  $rMSSD$  на 68% ( $p < 0,01$ ), подовженням варіабельності QT на 26% ( $p < 0,05$ ) щодо 1 групи несе потенційний ризик життєво загрожуючих шлуночкових тахіаритмій. У хворих на ІХС порівняно з контролем зниження РКК1 на 39% ( $p < 0,01$ ); збільшення ФГ на 12% ( $p < 0,05$ ) та ступеню САГТ на 60% ( $p < 0,01$ ), двократне підвищення ЦЕ і  $vWF$  є виявом дестабілізації атеротромбозу.

5. В групі хворих з COVID-19 (3 група) подібно хворим 2 групи знижується загальна ВСР, подовжується варіабельність QT на 43% ( $p < 0,01$ ) щодо контролю. Відмічається ремоделювання капілярів із підвищенням показника мікроциркуляції за ЛДФ на 25% ( $p < 0,01$ ) та домінує гіперемічний або застійно-стазичний фенотип мікроциркуляції (ЗСФМ), 9-кратно збільшується D-димер, фібриноген на 42% ( $p < 0,01$ ) та ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів в 3 рази ( $p < 0,01$ ) проти контролю, що підтверджує залучення мікроциркуляції, системи гемостазу, а також автономної дисрегуляції з високим ризиком шлуночкових аритмій.

6. Серед порівняних груп в 2 групі істотних змін зазнає система тромбоцитарного гемостазу із підвищенням ступеню і швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів (САГТ) відповідно на 50% і 35% ( $p < 0,01$ ). В найбільшій мірі, порівняно з 1 групою зростає ступінь індукованої АГТ ристоміцином і колагеном відповідно на 62% і 30% ( $p < 0,01$ ), в той час, як з адреналіном знижується на 17% ( $p < 0,05$ ). Сповільнюється час на 27% і ступінь арахідон-індукованої АГТ, яка на 30% ( $p < 0,01$ ) є нижча, ніж при ізольованому COVID-19. Щодо плазмового гемостазу в 2 групі збільшуються маркери тромбогенезу: рівень D-димеру та фібриногену відповідно на 220% і 31% ( $p < 0,01$ ) в той час, як на виснаження протизгортуючої системи вказує зниження АТ-III і протеїну С відповідно на 12% і 20% ( $p < 0,05$ ) щодо 1 групи.

7. У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 за даними ЛДФ і капіляроскопії простежується рарефікація із зниженням щільності капілярів на 33% ( $p < 0,05$ ), їх подовження і дилатація, стаз еритроцитів; зменшення швидкості капілярного кровотоку на 41% ( $p < 0,01$ ), як ранніх змін

мікроциркуляції, мікротромбозів, дистонії та ремоделювання. Зміни регуляції мікроциркуляції за ЛДФ супроводжують пригнічення амплітуд ендотеліальних (АЕ), нейрогенних (АН), міогенних (АМ) коливань відповідно на 55%, 32%, 40% ( $p < 0,01$ ), та зниження РКК1 на 36% ( $p < 0,01$ ).

8. У хворих 2 групи в найбільшій мірі підвищує ризик смерті: збільшення іММЛШ ( $p = 0,01$ ) OR 33,23 (95% ДІ 17,51-63,08), зниження швидкості кровотоку в БА ( $p = 0,001$ ) OR 25,24 (95% ДІ 11,13-57,23), ФВлш ( $p = 0,001$ ) OR 22,35 (95% ДІ 11,4-43,7) при мультифакторіальному аналізі серед предикторів несприятливих подій. Однаковий ризик у виникненні інсульту склали: зниження ШКФ ( $p = 0,025$ ) OR 3,6 (95% ДІ 1,17-10,8) та зменшення РКК2, які спричиняють ескалацію ризику інсульту ( $p = 0,019$ ) OR 3,2 (95% ДІ 1,2-8,5). Ризик прогресування СН у хворих 2 групи був високим при менших значеннях амплітуди ендотеліальних флаксмоцій ( $p = 0,005$ ) OR 2,4 (95% ДІ 1,31-4,4), при більших МЕС ( $p = 0,036$ ) OR 2,8 (95% ДІ 1,1-7,5).

9. За оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) у хворих 2 групи збільшується ФВлш на 8% ( $p < 0,05$ ), зменшуються розміри камер серця і СТла на 16% ( $p < 0,01$ ), відновлюється мікроциркуляція, зростає частка нормоциркуляторного (НФМ) та спастичного фенотипів (СФМ), зменшується фракція гіперемічного та ЗСФМ, знижується vWF на 17% ( $p < 0,05$ ). У хворих 3 групи, подібно групі 2 відновлюються як показники мікроциркуляції, vWF на 15% ( $p < 0,05$ ) і ЦЕ на 30% ( $p < 0,01$ ), так і показники мозкового кровотоку з одночасним підвищенням швидкості в СМА, зменшенням МЕС на 14% ( $p < 0,01$ ) і зростанням ІЦК та перехідної зони капілярів на 10% ( $p < 0,05$ ).

10. При динамічному спостереженні у хворих 2 групи через 6 і 12 місяців підвищується ФВлш відповідно на 10% ( $p < 0,05$ ) і 13% ( $p < 0,01$ ), СТла знижується на 14% і 16% ( $p < 0,05$ ), а IVRT зменшується на 11% через 6 місяців. Більшість пацієнтів демонструють через 6 місяців зростання АЕ, АН, АМ, АС флаксмоцій; регресує ЗСФМ та зростає НФМ і СФМ; через 12 місяців: в подальшому зменшуються vWF і ЦЕК. Через 6 місяців знижується ФГ та РФМК відповідно на 30 і 21% ( $p < 0,01$ ), D-димер в 3,5 рази ( $p < 0,01$ ), а також збільшується АТ-III на 10% ( $p < 0,05$ ). Через рік у більшості пацієнтів показники гемостазу нормалізувалися, проте у 10% «non-responders» відмічена втрата нормоциркуляторного фенотипу мікроциркуляції з формуванням застійно-стазичного на тлі підвищеного D-димеру.

11. При аналізі антитромботичної терапії (АТТ) у хворих на ІХС з COVID-19 в підгрупі застосування АСК: через 6 місяців збільшується РКК1 на 20% ( $p < 0,01$ ), РКК2 на 12% ( $p < 0,05$ ), ІЗК на 10% ( $p < 0,05$ ), зменшується ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів на 30% ( $p < 0,01$ ) відносно початкових даних. Через 12 місяців підвищується ФВлш на 6% ( $p < 0,05$ ), щільність капілярів і РКК1 відповідно на 20% і 19% ( $p < 0,01$ ), зменшуються ІЗК на 18% ( $p < 0,05$ ), СТла на 17% ( $p < 0,01$ ) порівняно з початком лікування.

Зростають кровотік в СМА на (5–6%), АМ флаксмоцій на 10% ( $p < 0,05$ ), щодо групи, які приймали НОАК.

12. При інтепретації результатів АТТ у хворих на ІХС з COVID-19 в підгрупі застосування клопідогрелю (Кл): найбільше збільшується ЕЗВД на 37% ( $p < 0,01$ ), знижуються МЕС на 19% щодо групи застосування АСК. Через 12 місяців СТла знижується на 16% ( $p < 0,05$ ), відмічається найменша САгТ та АДФ-індукована АгТ у групі Кл (6–12 місяців), також ЕЗВД і ЕНВД відновлюються при терапії Кл істотніше, ніж в групі застосування АСК. При аналізі АТТ у хворих 2 групи в підгрупі НОАК через 6 місяців реєструються: раннє й стале регресування СТла на 20% ( $p < 0,05$ ), а також зниження РФМК і кількості ЦЕ відповідно на 26% і 20% ( $p < 0,05$ ), через 6 міс зменшуються ЛП і ІММЛШ на 18% ( $p < 0,05$ ); через 12 місяців знижуються РФМК на 67% ( $p < 0,01$ ). Найбільше зменшення МЕС на 30% ( $p < 0,01$ ) по відношенню до Кл простежується через 12 місяців.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки ризику летальності та прогресування хронічної СН у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19 приділяється увага швидкості кровотоку в базилярній артерії, іММЛШ, амплітуді ендотеліальних флаксмоцій, мікроемболічним сигналам, феритину та індексу звитості капілярів.
2. Ризик інсульту у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 зростає за наявних  $\geq 2$  критеріїв: КДРлш, ШКФ, резерв капілярного кровотоку нітрогліцеринової проби, мікроемболічні сигнали, кровотік в середній мозковій артерії або в базилярній артерії.
3. З метою ранньої ідентифікації ризику мікроциркуляторних ускладнень у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19 доцільно впроваджувати стратифікацію хворих за фенотипами мікроциркуляції: нормоциркуляторний, спастичний, гіперемічний, застійно-стазичний за для вибору оптимальної медикаментозної терапії.
4. Хворим на ІХС з COVID-19 при зниженій ФВлш, порушеннях мікроциркуляції, зниженій щільності капілярів, РКК1, РКК2 та високих ІЗК й спонтанній агрегації тромбоцитів доцільно в якості АТТ використовувати АСК 100мг х 1 раз на добу.
5. Пацієнтам з ІХС з COVID-19 з ознаками ендотеліальної дисфункції (зниження ЕЗВД, ЕНВД), підвищеними МЕС і СТла слід використовувати клопідогель 75мг один раз на добу.
6. У окремих групах пацієнтів на ІХС з COVID-19 та високими МЕС, Д-димером, РФМК, ЦЕ, ознаками ремоделювання ЛШ (іММЛШ, КДОлш, СТла розглянути використання НОАК (ривароксабан 15мг х 1р в день або апіксабан 2,5мг х 2 рази на добу) в залежності від попереднього ефекту лікування.

7. При аналізі показників ВСР у хворих на ІХС з COVID-19 слід звертати увагу на тривалість та варіабельність інтервалу QT, при подовженні якого рекомендовано враховувати схильність до шлуночкових аритмій (ШТ).

8. Пацієнтам з ІХС, які перенесли COVID-19 та ознаками мікроциркуляторної й ендотеліальної дисфункції (підвищення vWF, циркулюючих ендотеліоцитів; зниження РКК1, РКК2) доцільним є призначення адю'вантних ендотеліопротекторів: сулодексиду у дозі 250 ЛО 2 рази на добу протягом 6 місяців; за наявності підвищеної кількості мікроемболічних сигналів, неврологічних симптомів та зниженими піковими систолічними швидкостями у СМА і БА рекомендовано застосування цитиколіну в дозі 500 мг 1 раз на добу вранці упродовж 6 місяців; при ІХС з COVID-19 і супутнім стеатозом печінки, може бути призначено L-аргінін у дозі 750 мг 1 раз на добу ввечері протягом 6 місяців, що сприяє зменшенню коефіцієнта затухання, покращенню кровотоку у ворітній вені та підвищенню ПСШ у власній печінковій артерії.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АСК – ацетилсаліцилова кислота  
DT- час сповільнення потоку Е на мітральному клапані  
Е/Амк - співвідношення максимальних швидкостей потоків Е та А на мітральному клапані  
IVRTмк - час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка.  
АН – (АмахN) максимальна амплітуда нейрогенних флаксмоцій  
АЕ – (АмахЕ) – максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій  
АД - (АмахR)– максимальна амплітуда дихальних флаксмоцій  
АМ (АмахМ) – максимальна амплітуда міогенних флаксмоцій  
АС – (АмахС) – максимальна амплітуда серцевих флаксмоцій  
АТТ – антитромбоцитарна терапія  
БА – базилярна (основна) артерія  
ВР – вена Розенталя  
ВСА – внутрішня сонна артерія  
ГФМ – Гіперемічний фенотип мікроциркуляції  
ЕЗВД – ендотелій-залежна вазодилатація  
ЕНВД – ендотелій-незалежна вазодилатація  
ЕхоКГ – ехокардіографія  
ЗМА – задня мозкова артерія  
ЗСА – загальна сонна артерія  
ЗСФМ – застійно-стазичний фенотип мікроциркуляції  
ІММлш – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
ІХС - ішемічна хвороба серця  
КДО - кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка  
КДР - кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка  
Кл - клопідогрель  
ЛДФ – лазерна доплерівська флоуметрія  
НОАК – нові антикоагулянтні препарати  
НФМ – номоциркуляторний фенотип мікроциркуляції  
ЛП - ліве передсердя  
ЛШ - лівий шлуночок  
ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія  
ПСШ – пікова систолічна швидкість  
ПЦ – проба Целермайєра  
ПШ - правий шлуночок  
РКК1 – резерв капілярного кровотоку при оклюзійній пробі  
РКК2 - резерв капілярного кровотоку при нітрогліцериновій пробі  
С-19 - COVID-19  
САгТ – спонтанна агрегація тромбоцитів  
СМА – середня мозкова артерія  
СТла – систолічний тиск у легеневій артерії  
СФМ – спастичний фенотип мікроциркуляції

vWF— фактор Віллебранда

ФВлш - фракція викиду лівого шлуночка

ФГ - фібриноген

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦЕ – циркулюючі (десквамовані) ендотеліоцити

ЦК – цифрова капіляроскопія

ША – швидкість кровотоку в артеріальній частині капіляру

ШВ - швидкість кровотоку в венозній частині капіляру

SDNN - це стандартне відхилення послідовності нормальних NN-інтервалів у мілісекундах

pNN50 - показник часової області варіабельності серцевого ритму, який відображає відсоток пар сусідніх NN-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс

SDQT(NN) — це стандартне відхилення послідовних інтервалів QT, що реєструються у нормальних синусових комплексах (NN)

rMSSD — це показник часової області варіабельності серцевого ритму, що відображає квадратичне середнє послідовних різниць між сусідніми NN-інтервалами

**Ключові слова:** ІХС, COVID-19, внутрішньосерцева гемодинаміка, церебральна гемодинаміка, лазерна доплерівська флоуметрія, резерв капілярного кровотоку, оклюзивна проба, нітрогліцеринова проба, ендотелійзалежна і ендотелійнезалежна вазодилатація, цифрова капіляроскопія, плазмовий і тромбоцитарний гемостаз, ендотеліальна функція, мікроциркуляція, фактор Віллебранда, циркулюючі ендотеліальні клітини.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ. Роль цитиколіну в корекції порушень церебрального кровотоку у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19. *Infusion & Chemotherapy*. 2024; 2: 19–25. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-2-19-25. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку).*
2. Мостовий СЄ, Жайворонок ММ, Сафонова ОМ. Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою. *Гастроентерологія*. 2024; 58(2): 93–101. DOI: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.601. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, обстеження та лікування хворих, статистична обробка результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Netiazhenko V, Mostovyi S, Safonova O. Correlation of intracardiac hemodynamics indicators with von Willebrand factor – Marker of endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease combined with coronavirus disease (COVID-19). *Bulgarian Cardiology*. 2024; 30(1): 77–84. DOI: 10.3897/bgcardio.30.e116069. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, концепція роботи, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*
4. Нетяженко В, Мостовий С, Поташов С, Сафонова О. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічний коронарний синдром при супутній коронавірусній хворобі (COVID-19). *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024; 1(144): 26–37. DOI: 10.32345/USMYJ.1(144).2024.26-37. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку).*
5. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ. Можливість корекції порушень церебрального кровотоку й ушкодження центральної нервової системи за допомогою цитиколіну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19. *Infusion & Chemotherapy*. 2024; 1: 51–57. DOI:

- 10.32902/2663-0338-2024-1-51-57. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, участь в обговоренні даних, формування висновків, підготовлено статтю до друку).*
6. Netiazhenko VZ, Mostovyi SI, Safonova OM, Mikhaliev KO. Microcirculatory alterations in stable coronary artery disease patients with concomitant COVID-19. *Wiadomości Lekarski*. 2023; 76(10): 2224–2238. DOI: 10.36740/WLek202310115. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*
  7. Netiazhenko VZ, Mostovyi SI, Safonova OM, Gurianov VG, Mikhaliev KO. Intracardiac hemodynamics, cerebral blood flow and microembolic signal burden in stable coronary artery disease patients with concomitant COVID-19. *Wiadomości Lekarski*. 2023; 75(5(pt. 2): 1205–1215. DOI: 10.36740/WLek20230521.1. *(Здобувачу належить концепція дослідження, обговорення результатів, формування висновків, підготовлено статтю до друку).*
  8. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Сафонова ОМ. Вплив COVID-19 на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2023; 31(1): 19–28. DOI: 10.30702/ujcvs/23.31(01)/NM009-1928. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, концепція роботи, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку).*
  9. Netiazhenko V, Mostovyi S, Safonova O, Mikhaliev K. Possibility of correction of the blood-heart barrier damage as a consequence of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19. *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024; 3(149): 93-107. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.93-107](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.93-107). *(Здобувачу належить концепція дослідження, формування мети, плану дослідження, проведення обстеження пацієнтів, аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*
  10. Mostovyi S. Comparative analysis of the glomerular filtration rate effect on the course of COVID-19 in patients with coronary heart disease with and without concomitant coronavirus disease. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2023; 9(1): 15–23. <https://doi.org/10.61751/ijmmr.2413-6077.2023.1.15>.
  11. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Сафонова ОМ, Міхалєв КО. Мікроциркуляція та варіабельність серцевого ритму при хронічній ішемічній хворобі серця і COVID-19. *Фізіологічний журнал*. 2024; 70(4):

- 50–62. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.04.050>. *Здобувачу належить розробка плану дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку*).
12. Mostovyi S. Interrelation of plasma haemostasis and heart rate variability in patients with chronic coronary syndrome in combination with COVID-19. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2024; 6(3): 40–49. <https://doi.org/10.61751/bmbr/3.2024.40>.
13. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Міхалєв КО. Вплив варіабельності серцевого ритму на стан тромбоцитарного гемостазу за середнім розміром агрегатів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця у поєднанні з COVID-19. *Infusion & Chemotherapy*. 2024; 4: 18–27. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-4-18-27. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*.
14. Netiazhenko VZ, Mostovyi SE, Mikhaliev KO. Influence of platelet hemostasis on QT interval dispersion in patients with chronic ischemic heart disease and COVID-19. *Physiological Journal*. 2024; 70(6): 31–39. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.06.031>. *(Здобувачу належить концепція дослідження, формування мети, плану дослідження, проведення обстеження пацієнтів, аналіз результатів, формування висновків, підготовлено статтю до друку)*.
15. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ.: Вплив плазмового гемостазу на ендотеліальну функцію у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та COVID-19. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2024; 4: 99–107. DOI: <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-16> *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*
16. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Міхалєв КО. Вплив тромбоцитарного гемостазу на варіабельність серцевого ритму у разі хронічної ішемічної хвороби серця та COVID-19. *Фізіологічний журнал*. 2024; 70(5): 30–41. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.05.030>. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*.
17. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Гурьянов ВГ. Зв'язок показників мікроциркуляції з летальністю у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2024; 32(4): 67–77. [https://doi.org/10.30702/ujcvts/24.32\(04\)/NM068-6777](https://doi.org/10.30702/ujcvts/24.32(04)/NM068-6777). *(Здобувачу належить розробка концепції дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів)*.

18. Жайворонок ММ, Мостовий СЄ, Сафонова ОМ. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром. Гастроентерологія. 2025; 59(1): 30–36. doi: 10.22141/2308-2097.59.1.2025.659. *(Здобувачу належить розробка мети, плану дослідження, проведення обстеження пацієнтів, аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*
19. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Жайворонок ММ. Вплив плазмового гемостазу на внутрішньосерцеву гемодинаміку у разі хронічної ішемічної хвороби серця та COVID-19. Фізіологічний журнал. 2025; 71(2): 40–50. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.02.040>. *(Здобувачем проведено розробка концепції та мети дослідження, обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*
20. Нетяженко ВЗ, Мостовий СЄ, Жайворонок МН, Гурьянов ВГ. Предиктори прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Український журнал військової медицини. 2025; 6(1): 147–158. DOI:10.46847/ujmm.2025.1(6)-147. *(Здобувачу належить розробка мети дослідження, проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку)*
21. Mostovyi S. Coronary heart disease and dynamics of intracardiac haemodynamics after hospitalisation for COVID-19: Results of a 12-month follow-up study. Bulletin of Medical and Biological Research. 2024; 6(4): 23–33. DOI: 10.61751/bmbr/4.2024.23.
22. Динник ОБ, Мостовий СЄ, Бобок НМ, Медведєв ВЄ. Ендотеліопротекція у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19: аспекти застосування різних терапевтичних стратегій. Infusion & Chemotherapy. 2025; 1: 24-37. DOI:10.32902/2663-0338-2025-1-24-37. *(Здобувачу належить розробка плану дослідження, концепція роботи, проведено обробка результатів, аналіз літературних джерел, підготовлено статтю до друку).*

### **Наукові праці, які засвічують апробацію результатів дисертації**

23. В.З. Нетяженко, С.Є. Мостовий, К.О. Міхалєв. Взаємозв'язок показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та ендотеліальної функції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з COVID-19. науково-практичної ONLINE конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в охороні здоров'я: досвід сьогодення і перспективи застосування у клінічній та профілактичній медицині» (28-29 травня 2025). Київ. *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез).*

24. С. Є. Мостовий, В. З. Нетяженко, О. М. Сафонова, К.О. Михалєв. Корекція порушень церебрального кровотоку у хворих на ІХС у поєднанні з коронавірусною хворобою COVID-19 за допомогою цитиколіну. 25 вересня 2024р. XXV Конгрес кардіологів України. (Київ) Тези. *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез)*.
25. Мостовий С.Є., Жайворонок М.М. Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром: результати комп'ютерної томографії грудної клітки. 31 жовтня 2024 року. Науково-практична конференція «Організаційно-прикладні аспекти клінічної та профілактичної медицини в умовах сучасних викликів і загроз: проблеми та перспективи інноваційного розвитку» *Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез*).
26. Нетяженко В.З., Мостовий С.Є., Сафонова О.М. Особливості внутрішньосерцевої та церебральної гемодинаміки у пацієнтів з хронічною ІХС та супутньою коронавірусною хворобою (COVID-19). Науково-практична конференція 25 травня 2023 р. «Судинна патологія: організаційні та клінічні аспекти надання медичної допомоги в умовах воєнного стану». Організаторами конференції є ДНУ «Науковопрактичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, Національна академія медичних наук України та Українська військово-медична академія. *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез)*.
27. Vasyl Netiazhenko, Serhii Mostovyi, Olga Safonova, Vitalii Gurianov, Kyrylo Mikhaliiev. CLINICAL VASCULAR DISEASE / AS04.15 Other THE IMPACT OF COVID-19 ON LEFT VENTRICULAR REMODELING AND SYSTOLIC FUNCTION, CEREBRAL BLOOD FLOW AND MICROEMBOLIC SIGNALS BURDEN IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE. 92<sup>rd</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), Lyon, August 2024. Volume 395. Supplement 1EAS Abstracts 2024. P608 / #712, Poster Topic: AS04 *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез)*.
28. «CLINICAL PHENOTYPES OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE, WITH OR WITHOUT CONCOMITANT COVID-19, BASED ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION AND CEREBRAL BLOOD. Virtual E-Poster Viewing. Serhii Mostowoy (Ukraine) the 93<sup>rd</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), to be held in Glasgow, UK & Online | 4-7 May 2025». *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез)*.
29. В.З. Нетяженко, С.Є. Мостовий, К.О. Міхалєв (Київ). Вплив показників внутрішньосерцевої гемодинаміки на стан ендотеліальної функції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з COVID-19. 25.09.25. XXVI Національний конгрес кардіологів України. КардіоПрогрес 2025: Україна та світові тенденції. Від науки до практики. Устна доповідь. *(Формування мети, проведення дослідження, участь у написанні тез)*.

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY**

**SERHII MOSTOVYI**

**UDC: 616.12:616.24:615.46: [616.98:578.834COV]-612.127.4**

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF MYOCARDIAL  
REMODELING, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISTURBANCES  
OF MICROCIRCULATION, CEREBRAL BLOOD FLOW AND  
HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE  
COMBINED WITH CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)**

**14.01.11 – Cardiology**

**Abstract**

for the dissertation submitted for the degree  
of Doctor of Medical Sciences

Kyiv – 2025

The dissertation is a manuscript.

The study was carried out at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv.

**Scientific Consultant:**

Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor **Vasyl Netyazhenko**, Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1, Kyiv.

**Opponents:**

Doctor of Medical Sciences, Professor **Yurii KAZAKOV**, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava.

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor **Anatolii KRAVCHENKO**, Head of the Scientific Division of Internal Medicine, State Scientific Institution “Center for Innovative Healthcare Technologies”, State Management of Affairs, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Doctor of Medical Sciences, Professor **Vasyl Skybchyk**, Professor of the Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv.

The defense will take place on “17” December 2025 at 11.30 at the meeting of the Specialized Academic Council D 26.003.08 at Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, address: 01601, Kyiv, Shevchenko Boulevard 13, conference hall.

The dissertation is available for review at the Scientific Library of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, address: 03057, Kyiv, Zoologichna Street 1.

Scientific Secretary

of the Specialized Academic Council D 26.003.08

Doctor of Medical Sciences, Professor

Tetiana MALCHEVSKA

## GENERAL CHARACTERISTICS OF THE WORK

**Relevance of the topic.** Ischemic heart disease (IHD) occupies a central position within the pathophysiological continuum of cardiovascular events, where traditional risk factors, endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis initiate progressive myocardial remodeling, the development of heart failure (HF), and fatal vascular events [Herzog M.J., 2025]. The COVID-19 pandemic has fundamentally altered the course of IHD, demonstrating a shift in risk stratification from moderate to high cardiovascular risk.

Following SARS-CoV-2 infection, not only do pre-existing diseases exacerbate, but de novo manifestations frequently occur, including arterial hypertension (AH), HF, myocarditis, postural orthostatic tachycardia, type II myocardial infarction, atrial fibrillation (AF), arterial and venous thromboses, and strokes [Krishna B.A., 2024]. The disorder also involves both the central and autonomic nervous systems, and cerebral infarctions have been reported in the context of Long-COVID-19 [Tsampasian V. et al., 2025].

COVID-19 profoundly alters intracardiac hemodynamics [S. Caravita et al., 2021]: a hyperdynamic circulation with normal pulmonary vascular resistance (PVR) is characteristic, distinguishing COVID-19 from classical acute respiratory distress syndrome (ARDS), where elevated linear vascular resistance is typically observed.

Marked reductions in heart rate variability (HRV), QT prolongation, and frequent cases of right ventricular failure and pulmonary hypertension (PH) have been documented, particularly in critically ill patients [Gevorkyan E., 2024]; elevated left-ventricular filling pressures contribute to pulmonary edema and respiratory failure [Brogi E. et al., 2022].

It is now recognized that COVID-19 is accompanied by instability of cerebral blood flow [Ghotbi Z., 2020], with decreased flow velocities in major cerebral arteries during the acute phase [Wool G.D., 2020]. Elevated troponin (cTn) and ferritin levels are associated with high mortality [Šikić J., 2021]. The vascular endothelium, losing its protective properties under conditions of COVID-19-associated inflammation, becomes highly vulnerable, initiating endotheliitis and immunothrombosis. Endothelial dysfunction in COVID-19 is supported by reduced flow-mediated dilation (FMD), increased circulating endothelial cells, and heightened von Willebrand factor (vWF) activity [Ergül G., 2021; Guervilly C., 2020; Goshua G., 2020].

Laser Doppler flowmetry (LDF) identifies four microvascular phenotypes in patients recovering from COVID-19 [Šikić J., 2021]. Capillaroscopy reveals enlarged, tortuous, and deformed capillaries with reduced capillary density [Gotelli E., 2025].

COVID-19 is accompanied by complex hemostatic disturbances: hypercoagulation, platelet activation, endothelial injury, and impaired fibrinolysis. In severe cases, fibrinogen, coagulation factor VIII, and vWF levels increase, whereas protein C and antithrombin III (AT-III) levels decline [Dos Santos F., 2023]. However, hemostatic alterations specifically in patients with combined IHD and COVID-19 remain insufficiently studied.

Research on antithrombotic therapy in COVID-19 presents heterogeneous results [Abani, Obbina et al., 2022]. Aspirin and P2Y12 inhibitors did not demonstrate significant benefit [Xiaolong Zong et al., 2022], whereas long-term use of direct oral anticoagulants (DOACs) showed potential mortality reduction [Qingchun Song, 2024]. Therefore, selecting optimal antithrombotic therapy for patients with IHD and post-COVID syndrome remains highly relevant.

Data are limited regarding long-term (6- and 12-month) dynamics of intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculation, endothelial function, HRV, plasma and platelet hemostasis in this patient population, particularly considering severity of the infection, HF phenotype, and comorbid conditions.

A separate unresolved issue is the lack of clear criteria for risk stratification of HF progression and cerebrovascular complications in patients with IHD and post-COVID syndrome using accessible non-invasive methods—echocardiography, Doppler ultrasound of brachiocephalic and cerebral vessels, digital capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, and laboratory markers of endothelial injury and coagulation status.

The prognostic significance of changes in microcirculation, microembolic burden, markers of endothelial dysfunction (vWF, circulating endothelial cells), D-dimer, and natural anticoagulants in shaping the “post-COVID thrombotic phenotype” in patients with IHD also remains insufficiently defined.

The above-mentioned gaps formed the basis and rationale for conducting the present study.

**Connection of work with scientific programs, plans, topics.** The studies presented in this dissertation constitute a fragment of the research project conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of Bogomolets National Medical University: “Correction of platelet and plasma hemostasis alterations in patients with coronary syndromes and arterial hypertension, considering the presence of comorbid pathology” (State Registration No. 0121U110275).

**The aim of the study** was to determine the pathophysiological mechanisms of myocardial remodeling, alterations in microcirculation, cerebral blood flow, and the hemostatic system in patients with coronary artery disease (CAD) who had recovered from COVID-19, with the purpose of optimizing the diagnosis and treatment of hemodynamic and thrombotic disorders.

## **Objectives of the Study**

1. To compare the dependence of changes in intracardiac and cerebral hemodynamics and hemostatic parameters in patients with CAD on the severity of left ventricular (LV) dysfunction compared with the control group.
2. To determine the specific features of changes in intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculatory parameters, and plasma–platelet hemostasis in patients with CAD and COVID-19 depending on the severity of LV dysfunction, compared with patients with CAD.
3. To evaluate the influence of COVID-19, taking into account the severity of lung involvement, on intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculation, and plasma–platelet hemostatic parameters.
4. To study the characteristics of hemodynamics, microcirculation, heart rate variability (HRV), and hemostatic parameters in patients with CAD, COVID-19, and their combination.
5. To determine the diagnostic value of laser Doppler flowmetry and digital capillaroscopy in patients with CAD who had recovered from COVID-19.
6. To develop an algorithm for predicting complications (death, heart failure, and stroke) based on the analysis of changes in intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculatory status, and platelet hemostasis after one-year follow-up.
7. To assess intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculation, and platelet hemostasis under antithrombotic therapy in patients 6 and 12 months after recovery from COVID-19.
8. To investigate the diagnostic value of intracardiac and cerebral hemodynamics, microcirculation, and endothelial function in patients with CAD and COVID-19 depending on treatment effectiveness.

*Object of the Study* Patients with coronary artery disease in combination with coronavirus disease COVID-19.

*Subject of the Study* Pathophysiological mechanisms of myocardial remodeling, microcirculatory and cerebrovascular disorders, and hemostatic dysfunction in patients with CAD who had recovered from COVID-19; their interrelationships and associations with HRV parameters; as well as the influence of these mechanisms on the risks of death, stroke, and progression of heart failure.

*Methods of the Study* General clinical examination; echocardiography with assessment of intracardiac hemodynamic parameters; assessment of cerebral hemodynamics by ultrasound Doppler examination of head and neck arteries; laser Doppler flowmetry; digital capillaroscopy; Holter ECG monitoring with assessment of heart rate variability parameters; plasma hemostasis; platelet hemostasis; Celermajer test for the assessment of endothelial function; humoral

markers of endothelial function (von Willebrand factor and circulating endothelial cells); and statistical methods.

**Scientific Novelty of the Obtained Results** The study further advanced the understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the development and progression of coronary artery disease (CAD) in the context of prior COVID-19 infection. In patients with CAD and COVID-19, a specific phenotype of cardiac remodeling was identified, characterized by the formation of combined systolic–diastolic left ventricular dysfunction with moderately reduced systolic function, right ventricular dilation, and signs of post-COVID pulmonary hypertension.

A relationship between disturbances of intracardiac hemodynamics and cerebrovascular dysfunction in patients with CAD after COVID-19 was demonstrated. This was manifested by a reduction of cerebral blood flow in the territories of the middle cerebral artery (MCA) and basilar artery (BA), accompanied by an increased frequency of microembolic signals (MES), serving as a marker of risk for ischemic cerebrovascular events.

Structural and functional alterations of microcirculation were detected in patients with CAD with prolonged persistence of post-COVID microvascular injury, accompanied by capillary rarefaction, a reduction of microvascular reserve, and the formation of pathological microcirculatory phenotypes (stagnant–stasis, hyperemic), associated with decentralization of microvascular tone regulation. A combined decrease in the amplitude of endothelial, neurogenic, and myogenic fluxmotions on laser Doppler flowmetry was identified in patients with CAD and post-COVID syndrome. This reduction is caused by endothelial cytopathy, inflammatory-hypoxic injury of the microvascular bed, impairment of autonomous neurovascular regulation, and exhaustion of microvascular reserve. The role of hemostatic system dysfunction as a key mechanism driving the progression of hemodynamic disturbances in patients with CAD after COVID-19 was determined. The formation of a “post-COVID prothrombotic phenotype” was revealed, characterized by elevated levels of fibrinogen, D-dimer, soluble fibrin–monomer complexes (SFMC), von Willebrand factor (vWF), and increased spontaneous and induced platelet aggregation, accompanied by depletion of protein C and antithrombin III (AT-III).

The prognostic significance of cerebral hemodynamic and microcirculatory parameters was established. Predictors of adverse events (mortality, stroke, progression of heart failure) included: reduced blood-flow velocity in the basilar artery, decreased capillary blood-flow reserve (RKC), increased capillary tortuosity index (CTI), an increase in microembolic signals, and a higher prevalence of pathological microcirculatory phenotypes (hyperemic and stagnant–stasis).

In the context of existing uncertainty regarding the optimal choice of antithrombotic therapy in patients who recovered from COVID-19, the

differential effects of acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, and non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) on cardiac remodeling, microcirculation, hemostatic parameters, and risk of thrombotic events during 6- and 12-month follow-up were established in patients with CAD and post-COVID syndrome. Clopidogrel significantly improved endothelial function, microcirculatory regulation, and platelet hemostasis.

NOACs reduced the number of microembolic signals, decreased pulmonary hypertension, and favorably influenced plasma hemostasis. ASA increased left ventricular ejection fraction and contributed to beneficial changes in microcirculatory indices.

Approaches to integrated assessment of hemodynamic disorders were improved through combined evaluation of echocardiography, transcranial Doppler, digital capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, and parameters of plasma–platelet hemostasis for risk stratification in patients with CAD and post-COVID syndrome.

**Practical Significance of the Obtained Results** An improved model of clinical evaluation of patients with coronary artery disease (CAD) after COVID-19 infection was proposed, which contributes to the early detection of cardio-cerebral and microcirculatory disorders.

A risk stratification system for patients with CAD and post-COVID syndrome was developed, allowing identification of groups at high risk of mortality, stroke, and progression of heart failure, along with the determination of their predictors.

Among the predictors of stroke, the following were identified: CFR2, LV end-diastolic diameter, and glomerular filtration rate (GFR). Among the predictors of mortality: peak systolic velocity in the basilar artery (BA), left ventricular mass index (LVMI), and LV ejection fraction (LVEF). Among the predictors of heart failure progression: microembolic signals (MES), capillary tortuosity index (CTI), amplitude of endothelial fluxmotions, and basilar artery parameters.

Implementation of this model enables personalization of treatment intensity and monitoring frequency. Practical criteria for interpreting diastolic dysfunction were established. It was demonstrated that the transition from impaired relaxation ( $E/A < 1$ ) to pseudonormal or restrictive filling is accompanied by an increase in LV filling pressure, elevation of systolic pulmonary artery pressure (sPAP), and reduction of cerebral perfusion, which justifies intensification of therapy and mandatory monitoring of cerebral blood flow and microembolic activity.

The clinical significance of the endothelial dysfunction biomarker panel was established. Elevated levels of vWF, circulating endothelial cells, combined with reduced flow-mediated dilation (FMD) and nitroglycerin-mediated dilation (NMD), are recommended as markers of active endothelial cytopathy and

microthrombosis, thus requiring correction of antithrombotic and endothelial-protective therapy.

The use of laser Doppler flowmetry and digital capillaroscopy for early detection of microcirculatory disorders was substantiated. Identified features—capillary rarefaction, reduced capillary blood-flow velocity, suppression of endothelial, neurogenic, and myogenic fluxmotions, and low occlusion reserve—serve as the basis for initiating or intensifying endothelial-protective therapy, selecting antithrombotic treatment according to microembolic burden, and increasing follow-up frequency with repeated LDF and DC assessment after 6–12 months.

A management strategy based on left ventricular ejection fraction and the type of diastolic dysfunction was proposed. In patients with LVEF > 50% and E/A < 1.0, evaluation of vWF, fibrinogen, CFR1, and MCA blood flow is recommended for early detection of hypercoagulation and micro-hypoperfusion.

In patients with LVEF < 50% and pseudonormal/restrictive filling, mandatory monitoring includes BA blood flow, LVEDV, and capillary metrics (length and density), as this subgroup has the highest risk of complications.

Based on the established differential effects of antithrombotic agents, personalization of antithrombotic therapy is recommended. Clopidogrel showed a pronounced restorative effect on endothelial function (FMD and NMD), microcirculatory function (CFR1 and CFR2), reduction of MES, and decreased spontaneous platelet aggregation. NOACs demonstrated early and sustained reduction of sPAP, the greatest long-term decrease in MES, and improvement of plasma hemostasis parameters (D-dimer, SFSC - soluble fibrin sonometric complexes).

ASA contributed to increased microvascular reactivity, increased MCA peak systolic velocity, and favorable changes in LVEF. These data may guide evidence-based selection and escalation of first-line antithrombotic therapy in CAD patients after COVID-19.

For patient routing, dynamic monitoring at 6 and 12 months after COVID-19 is recommended, with reassessment of LVEF, sPAP, microcirculatory phenotypes (LDF and DC), MES, and hemostatic parameters. This approach allows assessment of treatment response, early identification of "non-responders" (10%), and timely adjustment of therapeutic strategy.

Based on the identified predictors of adverse outcomes, a practical algorithm was developed for early detection of mortality, stroke, and heart failure progression in patients with CAD after COVID-19, with recommendations regarding the intensity of antithrombotic therapy, extent of endothelial-protective treatment, frequency of instrumental and laboratory monitoring, indications for cardiology and neurology consultations, and timely hospitalization.

Developed diagnostic protocols (echocardiography, carotid ultrasound, LDF, DC, hemostasis assessment) were adapted for use in therapeutic, cardiology, infectious diseases, neurology, and rehabilitation departments. The

results were incorporated into training modules of university departments of internal and infectious diseases for physician education.

**Personal Contribution of the Applicant** The author independently conducted the analysis of the scientific literature and substantiated the relevance of the research, defined its aim and objectives, personally performed clinical and instrumental examinations (echocardiography, ultrasound examination of head and neck vessels, digital capillaroscopy, Holter ECG monitoring, laser Doppler flowmetry), carried out the analysis and generalization of the obtained results, and formulated the conclusions. All sections of the dissertation were written by the applicant. The applicant personally participated in the treatment of patients and performed repeated examinations at 6 and 12 months of follow-up. The applicant did not use ideas or developments of co-authors of publications.

**Approval of the Results of the Dissertation** The main provisions of the dissertation were presented and discussed at scientific-practical conferences, congresses, and assemblies, including:

- XXIV National Congress of Cardiologists of Ukraine, dedicated to the 60th anniversary of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine (Kyiv, 2023);
- Scientific-practical conference with the participation of young scientists “Modern Aspects of the Development of Personalized Medicine: Challenges of the Present and Prospects for the Future” (Kyiv, 2023);
- Scientific-practical conference “Vascular Pathology: Organizational and Clinical Aspects of Medical Care under Martial Law” (Kyiv, 2023);
- XXV National Congress of Cardiologists of Ukraine (Kyiv, 2024);
- Scientific-practical conference with international participation “Organizational and Clinical Aspects of Patient-Oriented Approaches to Treatment and Rehabilitation in Modern Conditions” (Kyiv, 2024);
- Scientific-practical conference “Organizational and Applied Aspects of Clinical and Preventive Medicine in the Context of Modern Challenges and Threats: Problems and Prospects for Innovative Development” (Kyiv, 2024);
- 93rd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), Abstracts 2024, Volume 395, Supplement 1, Poster P608/#712, Topic AS04 Clinical Vascular Disease / AS04.15 (Lyon, 2024);
- The 93rd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), Glasgow, UK, 4–7 May 2025 (Glasgow, 2024);
- XXVI National Congress of Cardiologists of Ukraine, *CardioProgress 2025: Ukraine and Global Trends. From Science to Practice* (Kyiv, 2025).

The dissertation was formally approved at the professional seminar held at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1 of Bogomolets National Medical University, within the scientific group “*General Issues of Internal Medicine*” (June 30, 2025).

Publications Based on the dissertation materials, 22 scientific works were published, including: 10 articles in international scientometric databases (Scopus), 12 articles in professional Ukrainian journals, 8 conference abstracts presented at national and international symposia and conferences.

**Volume and Structure of the Dissertation** The main text of the dissertation is presented on 429 pages of typescript, contains 110 tables and is illustrated with 43 figures. The dissertation consists of: Abstract, List of the applicant's publications, Introduction, Literature review, Clinical characteristics of the examined patients and description of the research methods, Six chapters of the author's own research, Analysis and generalization of results, Conclusions, Practical recommendations. The bibliography includes 532 scientific sources, of which 29 are in Cyrillic and 503 in Latin script.

## MAIN CONTENT

### **Clinical Characteristics of the Examined Patients and Research Methods**

The study was conducted in accordance with the key provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the requirements of Good Clinical Practice (1996), and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2000).

To achieve the research objectives, 79 patients with coronary artery disease (CAD) without evidence of COVID-19, 127 patients with CAD who had recovered from COVID-19, and 181 patients with COVID-19 without CAD were examined at the clinical bases of Bogomolets National Medical University: Kyiv Municipal Clinical Hospital No. 18 and the Medical Center "Medbud." The control group included 37 healthy, unvaccinated volunteers without CAD and with negative PCR tests for COVID-19 (median age 41 years, interquartile range 37–44 years), of whom 12 (32.4%) were women. Written informed consent for participation and long-term follow-up was obtained from all participants.

Verification of COVID-19 was performed by detecting SARS-CoV-2 RNA in upper respiratory tract samples using PCR testing. The presence and severity of COVID-19-associated lung injury were assessed by multislice computed tomography (MSCT).

Group 1 (CAD without COVID-19).

This group included 79 patients (median age 60 years; interquartile range 53.5–64 years), of whom 32 (40.5%) were women. Comorbid conditions included type 2 diabetes mellitus (18 patients; 23%), prior myocardial infarction (32 patients; 40%), previous coronary artery stenting (12 patients; 15%), coronary artery bypass grafting (8 patients; 10%), chronic kidney disease (12 patients; 15%), and aortic aneurysm (4 patients; 5%).

Group 2 (CAD with prior COVID-19).

A total of 127 patients were enrolled (median age 63 years; interquartile range 55–72 years), including 62 women (48.8%).

Type 2 diabetes mellitus was present in 28 patients (22%), and prior myocardial infarction in 40 patients (32%). Coronary stenting or CABG had been performed in 27 patients (22%).

According to MSCT, the distribution of lung involvement was as follows: up to 50% — 44 patients (35%), 50–75% — 76 patients (60%), and >75% — 7 patients (5%).

Group 3 (COVID-19 without CAD).

This group included 181 patients (mean age  $43.0 \pm 12.7$  years), among them:

— 23 patients with subtotal lung involvement ( $\geq 75\%$ ) and critical disease;

— 52 patients with severe disease and 50–75% lung involvement;

— 61 patients with moderate disease and 25–50% lung involvement;

— 45 patients with mild COVID-19 and <25% lung involvement.

Ventricular extrasystole occurred with similar frequency in CAD patients with and without prior COVID-19.

### **Subgrouping by Left Ventricular Function**

All patients in Group 1 were divided into:

- preserved LV systolic function (LVEF >50%) — n=41
- reduced LV systolic function (LVEF <50%) — n=38

To further account for the degree of diastolic dysfunction, these groups were additionally subdivided according to E/A ratio >1.0 or <1.0:

- LVEF>50%, E/A>1.0 (n=19)
- LVEF>50%, E/A<1.0 (n=22)
- LVEF<50%, E/A>1.0 (n=18)
- LVEF<50%, E/A<1.0 (n=20)

All patients in Group 2 were similarly subdivided:

- LVEF>50% (n=59) and LVEF<50% (n=68)

With additional division by diastolic indices:

- LVEF>50%, E/A>1.0 (n=24)
- LVEF>50%, E/A<1.0 (n=35)
- LVEF<50%, E/A>1.0 (n=39)
- LVEF<50%, E/A<1.0 (n=29)

An E/A>1.0 with LVEF<50% was interpreted as a pseudonormal or restrictive transmitral filling pattern. With LVEF>50%, E/A>1.0 more frequently corresponded to preserved diastolic filling, in contrast to E/A<1.0.

### **Diagnostic Methods**

To determine the diagnostic and prognostic value of the applied techniques (Echocardiography, Duplex scanning of extracranial arteries, Digital capillaroscopy, Laser Doppler flowmetry, Embolodetection, Thromboelastographic and coagulation tests), patients of Groups 1, 2, and 3

underwent repeated examinations at 6 and 12 months, taking into account treatment effectiveness.

Applied Diagnostic Methods Included:

Echocardiography:

Standardized protocol with assessment of chamber size, LVEF, diastolic parameters, pulmonary artery pressure, and structural remodeling.

Laser Doppler Flowmetry (LDF):

Measurement of:

- Microcirculation index (MI)
- Occlusive test capillary reserve (RCR1)
- Nitroglycerin-test capillary reserve (RCR2)
- Amplitude of endothelial (AmaxE), neurogenic (AmaxN), myogenic (AmaxM), respiratory (AmaxR), and cardiac (AmaxC) fluxmotion oscillations.

Cerebral Embolodetection:

Quantification of microembolic signals (MES) per hour in the right and left middle cerebral artery (MCA).

Ultrasound of Brachiocephalic Arteries:

According to standardized vascular protocols.

Digital Capillaroscopy:

Measurement of:

- Venous (VL) and arterial (AL) limb length of capillaries
- Venous (VD) and arterial (AD) diameters
- Capillary blood flow velocity in arterial (ABV) and venous (VBV) segments
- Tortuosity index.

Celermajer Test:

Assessment of flow-mediated dilation (FMD) and nitrate-induced dilation (NMD).

Plasma Hemostasis:

Using standard coagulation assays evaluating:

- APTT, PT, TT
- Fibrinogen (Clauss method)
- XIIa-dependent fibrinolysis
- Antithrombin III and protein C activity
- Thrombotic markers: soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and D-dimer.

Platelet Hemostasis:

Assessment of spontaneous and induced platelet aggregation (ADP, collagen, arachidonic acid, adrenaline, ristocetin), circulating endothelial cells, and von Willebrand factor.

Holter Monitoring:

Performed in 35 patients in Group 2, 35 in Group 3, and 30 controls with evaluation of SDNN, rMSSD, pNN50, and SDQT(NN).

Diagnosis of CAD:

Based on clinical symptoms, prior myocardial infarction, coronary angiography, exercise testing, ECG, 24-hour ECG monitoring, and dobutamine stress echocardiography.

### **Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using EZR version 1.68 (R Statistical Software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Austria). Student's t-test, ROC analysis, and regression modelling were applied, with calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

**Results of the Study and Their Discussion.** In patients with coronary artery disease (CAD) without evidence of COVID-19 (Group 1), marked left ventricular (LV) dysfunction was accompanied by significant alterations in intracardiac hemodynamics compared with healthy individuals. Dilatation of the cardiac chambers with LV myocardial hypertrophy in the setting of reduced LV ejection fraction (LVEF <50%) was associated with elevated LV filling pressures and the development of pulmonary hypertension—representing myocardial remodeling.

Progression of diastolic dysfunction was indicated by changes in the transmitral flow E/A ratio—from impaired relaxation ( $E/A < 1$ , an early stage of diastolic dysfunction) to pseudonormal or restrictive filling patterns ( $E/A > 1$ ), reflecting increased LV filling pressures, reduced deceleration time, and pulmonary hypertension. These hemodynamic disturbances in advanced LV dysfunction were accompanied by a reduction in cerebral hemodynamics. Specifically, LV remodeling and ischemia resulted in a 42% decrease in cerebral perfusion in the middle cerebral arteries (MCA) ( $p < 0.01$ ), impaired venous outflow in Rosenthal veins by up to 20% ( $p < 0.01$ ), and an increased number of microembolic signals (MES) detected in the MCA over 1 hour.

In the cohort of CAD patients without COVID-19 with preserved LVEF >50% and  $E/A > 1$ , higher values of the nitroglycerin-induced capillary flow reserve (RCC2) by 11% ( $p < 0.05$ ), antithrombin III by 5% ( $p < 0.05$ ), and lower LV end-diastolic volume (LVEDV) and capillary tortuosity index (CTI) were observed compared with CAD patients with LVEF >50% and  $E/A < 1$ .

In CAD patients with reduced LVEF <50% and  $E/A > 1$ , a larger right ventricular diameter, higher von Willebrand factor (vWF) activity by 24% ( $p < 0.01$ ), a greater number of MES by 23% ( $p < 0.01$ ), and a lower occlusive capillary flow reserve (RCC1) by 8% ( $p < 0.05$ ) were found relative to patients with LVEF <50% and  $E/A < 1$ .

Among patients with reduced LVEF, aggravation of systolic dysfunction and prothrombotic shifts were manifested by a 50% increase in vWF ( $p < 0.01$ ) and a 41% rise in circulating endothelial cells (CEC) ( $p < 0.01$ ), accompanied by a 22% reduction in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) ( $p < 0.05$ ), indicating endothelial dysfunction. Elevated soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and a 60% increase in spontaneous platelet aggregation ( $p < 0.01$ ) compared with controls also reflected heightened thrombotic risk.

Thus, the severity of LV systolic and diastolic dysfunction in CAD determines the extent of intracardiac hemodynamic disturbances and secondary cerebrovascular impairment and is associated with activation of platelet and plasmatic hemostasis.

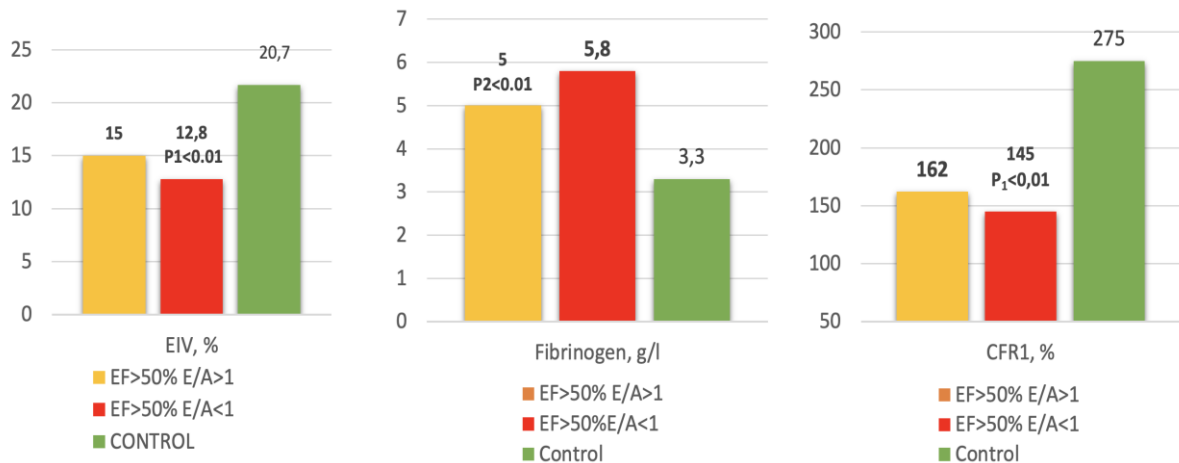


Fig. 1. Parameters of Laser Doppler Flowmetry, Cerebral Hemodynamics, and Hemostasis in Patients with CAD and Prior COVID-19 with LVEF >50%

In contrast to patients with CAD without COVID-19, Group 2 demonstrated higher values of the left ventricular mass index (LVMi) and right ventricular dimensions, progressive diastolic dysfunction, and a 20% increase in pulmonary artery systolic pressure compared with patients with CAD alone. In patients with CAD combined with COVID-19, peak systolic velocity in the middle cerebral artery (MCA) was 10% lower ( $p<0.01$ ), and the number of microembolic signals (MES) was 47% higher ( $p<0.01$ ), indicating substantial involvement of cerebral circulation. Digital capillaroscopy revealed reduced capillary density and decreased capillary blood flow velocity. Laser Doppler flowmetry (LDF) demonstrated suppression of occlusion-induced capillary reserve (RCF1), nitroglycerin-induced reserve (RCF2), and impaired microvascular reactivity. A deficit of neurogenic fluxmotions ( $-9\%$ ) and a marked reduction in myogenic oscillations ( $-50\%$ ,  $p<0.01$ ) were identified.

Considering the status of diastolic function in patients with CAD and COVID-19 with preserved LVEF ( $>50\%$ ), particularly those with impaired relaxation ( $E/A <1$ ), lower peak flow velocity in the left MCA, reduced RCF1 by 11% ( $p<0.05$ ), and higher fibrinogen and von Willebrand factor were observed compared with patients of the same group who had preserved diastolic function ( $E/A >1$ ). Nitroglycerin-induced dilation (NMD) in Group 2 patients with LVEF  $>50\%$  and impaired relaxation was 15% lower ( $p<0.01$ ) than in those with preserved diastolic function ( $E/A >1$ ) (Fig. 1).

In Group 2 patients with LVEF <50% and pseudonormal or restrictive filling patterns, basilar artery flow velocity was reduced, spontaneous aggregation time decreased by 12% (p<0.01), and LV end-diastolic volume and arterial capillary length increased by 8% (p<0.05) compared with CAD + COVID-19 patients with impaired relaxation (E/A<1), which represents a more favorable phenotype (Fig. 2).

Patients with CAD after COVID-19 exhibited marked reductions in both systolic and diastolic LV function, dilation of both ventricles, and a 20% increase in pulmonary artery systolic pressure (p<0.01), compared with isolated CAD.

These patients also demonstrated impaired cerebral perfusion and a 52% increase in microembolic burden (p<0.01), enlargement of right ventricular diameter by 10%, and elevated thrombogenic markers (SFMC +35%, p<0.01), together with a 15% reduction in RCF1 (p<0.05), compared with the CAD-only group.

Assessment of the severity of systolic dysfunction in Groups 1 and 2 showed that CAD patients who had recovered from COVID-19 and had LVEF <50% exhibited greater right ventricular wall thickness, a 30% increase in MES (p<0.05), higher SFMC, and a 30% increase in the amplitude of respiratory fluxmotions (p<0.05)—a marker of impaired venular outflow—indicating worse microcirculatory status not only compared with CAD alone but also compared with CAD + COVID-19 patients with preserved LVEF (>50%).

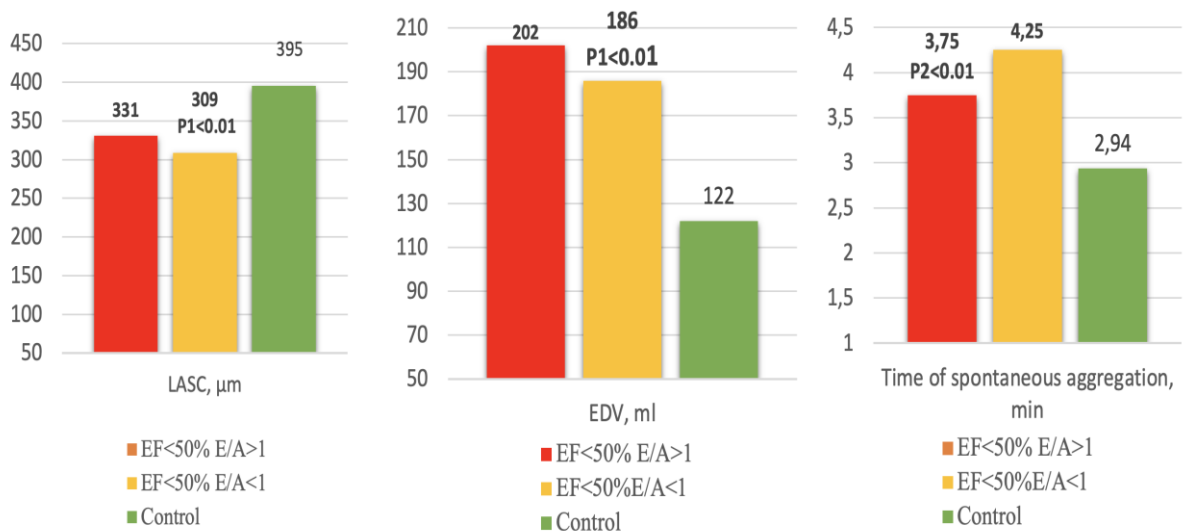


Fig. 2. Echocardiographic, Capillaroscopic, and Hemostasis Parameters in Patients with CAD and Prior COVID-19 with LVEF <50%

In the group of patients with CAD and a history of COVID-19 who preserved systolic function (LVEF >50%), the levels of soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and microembolic signals (MES) were higher by 54% and 36%,

respectively ( $p < 0.01$ ), compared with the CAD group; the occlusion-induced capillary reserve (RCF1) was 20% lower ( $p < 0.01$ ) relative to Group 1.

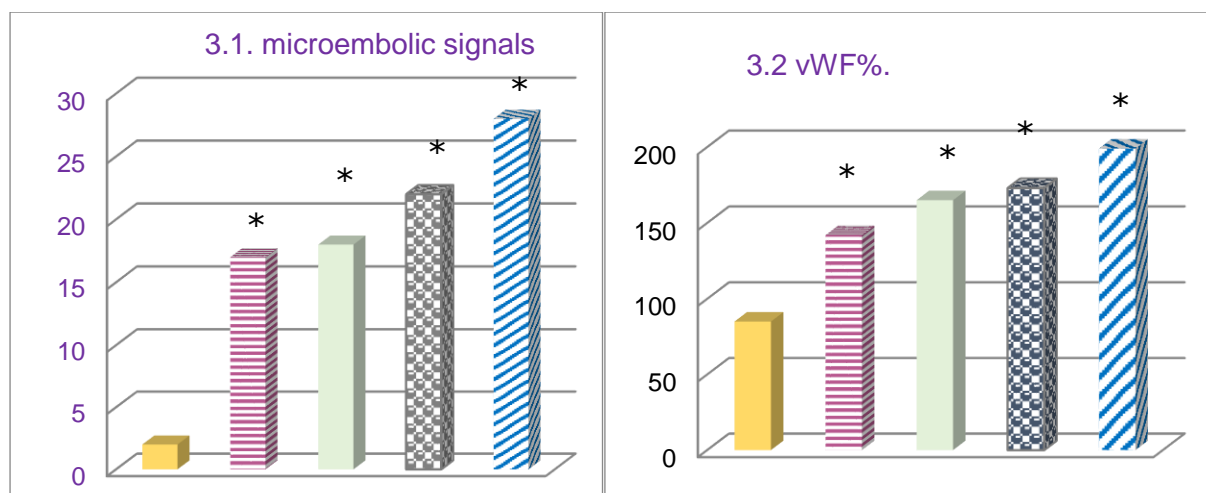
In patients of Group 3 with more severe COVID-associated pneumonia, left ventricular systolic function declined and signs of acute pulmonary heart disease emerged. As the extent of lung involvement increased, LVEF decreased in 47% of patients, while pulmonary artery systolic pressure increased in 75%, reflecting hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Left ventricular ejection fraction was reduced in all patients with COVID-19 compared with controls, with the greatest impairment observed in those with  $\geq 75\%$  lung parenchymal involvement. Right ventricular wall thickness and diameter, as well as pulmonary artery pressure, were higher in Group 3, with the greatest values in patients with severe lung involvement (50–75% and  $>75\%$  by CT scan).

With the progression of lung injury in severe COVID-19, cerebral blood flow decreased by 7% ( $p < 0.05$ ), accompanied by a 47% increase ( $p < 0.01$ ) in microembolic signals in the middle cerebral artery (MCA), changes not observed in patients with  $\leq 25\%$  lung involvement (Fig. 3).

Progressive lung injury was also associated with pronounced endothelial dysfunction and microcirculatory impairment: increasing COVID-19 severity was accompanied by decreases in flow-mediated dilation (FMD) and nitroglycerin-induced dilation (NMD), slowing of capillary blood flow (reduced velocities in both arterial and venous limbs), and decreased density of functioning capillaries. Hypercoagulation in COVID-19 was proportional to the severity of lung involvement.

In patients with massive lung involvement compared with minimal involvement ( $\leq 25\%$ ), the most pronounced coagulation imbalance was detected: von Willebrand factor levels increased by 40% ( $p < 0.01$ ), along with other thrombogenic markers; anticoagulant parameters (protein C and antithrombin III) decreased by 47% and 14% ( $p < 0.05$ ), respectively; and significant alterations in platelet hemostasis were observed (Fig. 3).



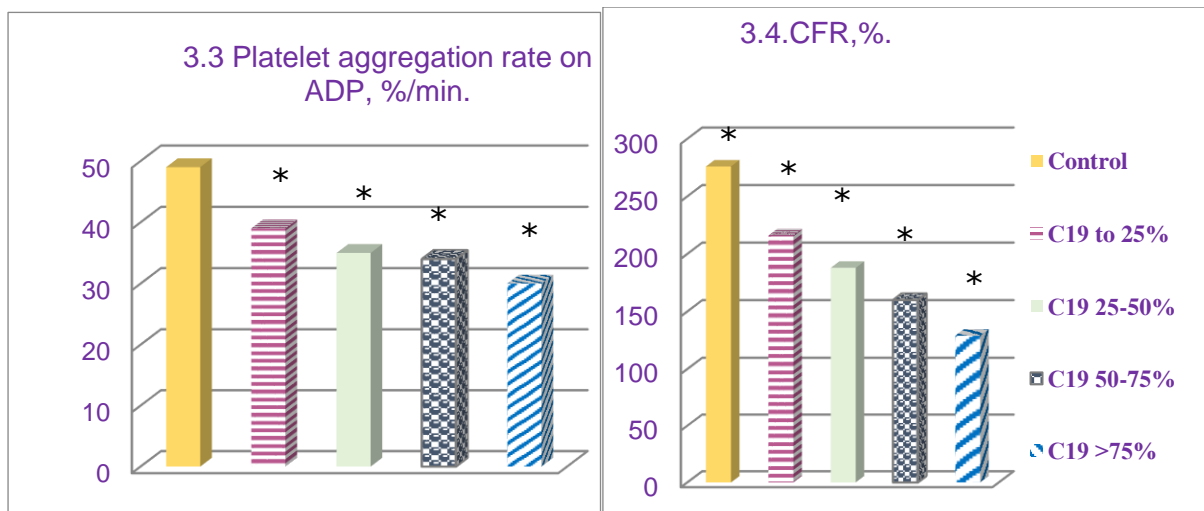


Fig. 3. Indicators of Cerebral Hemodynamics, Endothelial Function, Platelet Hemostasis, and LDF Parameters in Patients of Group 3

With a greater extent of SARS-CoV-2-induced lung involvement, a significant increase in both spontaneous and induced platelet aggregation was observed, accompanied by prolongation of aggregation time in response to specific agonists (adrenaline, collagen, ADP), reflecting exhaustion of hemostatic reserves in the setting of hypercoagulation (Fig. 3). Thus, severe COVID-19 ( $\geq 75\%$  lung parenchymal involvement) is associated with pronounced disturbances of intracardiac and cerebral hemodynamics, critical microcirculatory and endothelial dysfunction, and the most pronounced activation of blood coagulation, whereas minimal changes are observed in mild disease.

Assessment of heart rate variability (HRV) in Group 2 revealed its reduction, particularly decreased SDNN and pNN50, accompanied by marked variability of the prolonged QT interval.

An increase in spontaneous platelet aggregation by 50% and aggregation rate by 35% ( $p < 0.01$ ), together with a 17% reduction in the aggregation response to adrenaline ( $p < 0.01$ ), indicated a significant imbalance of platelet hemostasis.

In patients with CAD and COVID-19, ADP- and arachidonic acid-induced aggregation decreased by 27% ( $p < 0.01$ ), whereas collagen- and ristocetin-induced aggregation increased by 31% and 38% ( $p < 0.01$ ), respectively.

Additionally, plasma hemostasis abnormalities in CAD + COVID-19 included elevated fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes, D-dimer, prolonged aPTT and thrombin time, along with decreased natural anticoagulants (antithrombin III, protein C), compared with isolated CAD.

Thus, COVID-19 in the setting of CAD exacerbates myocardial remodeling, cerebral hypoperfusion, and coagulopathy, worsening parameters

even in patients with comparable baseline LV dysfunction relative to those without COVID-19.

Non-invasive techniques (LDF, capillaroscopy) revealed early microcirculatory impairment. In patients with CAD and COVID-19, capillary remodeling manifested as a significant reduction in the density of functioning capillary loops by 27% compared with Group 3 and by 33% ( $p < 0.05$ ) versus controls, along with elongation and dilatation of capillary loops, and increased tortuosity index by 72% compared with controls and by 38% versus Group 3 ( $p < 0.01$ ). Erythrocyte sludge phenomena were also observed. Capillary blood flow velocity in the arterial and venous segments decreased by 45% and 44% ( $p < 0.05$ ) relative to controls in Group 2, indicating microvascular dystonia.

Compared with both Group 3 and controls, LDF in Group 2 showed significant suppression of endothelial oscillations by 21% and 32%, neurogenic oscillations by 25% and 39%, myogenic oscillations by 20% and 40%, and a decline in occlusion-induced capillary reserve by 20% and 46%. Respiratory-related fluxmotion amplitude increased by 62% and 47% ( $p < 0.01$ ) relative to controls and Group 1, respectively, indicating impaired venular outflow in Group 2, whereas cardiac-related fluxmotion amplitude increased only by 28% versus controls and 12% versus Group 1.

A prognostic algorithm for assessing the risk of mortality, heart failure progression, and stroke was developed for patients with CAD and COVID-19 based on the dynamics of cardio-cerebral hemodynamics, microcirculatory parameters, and hemostatic state (Fig. 4).

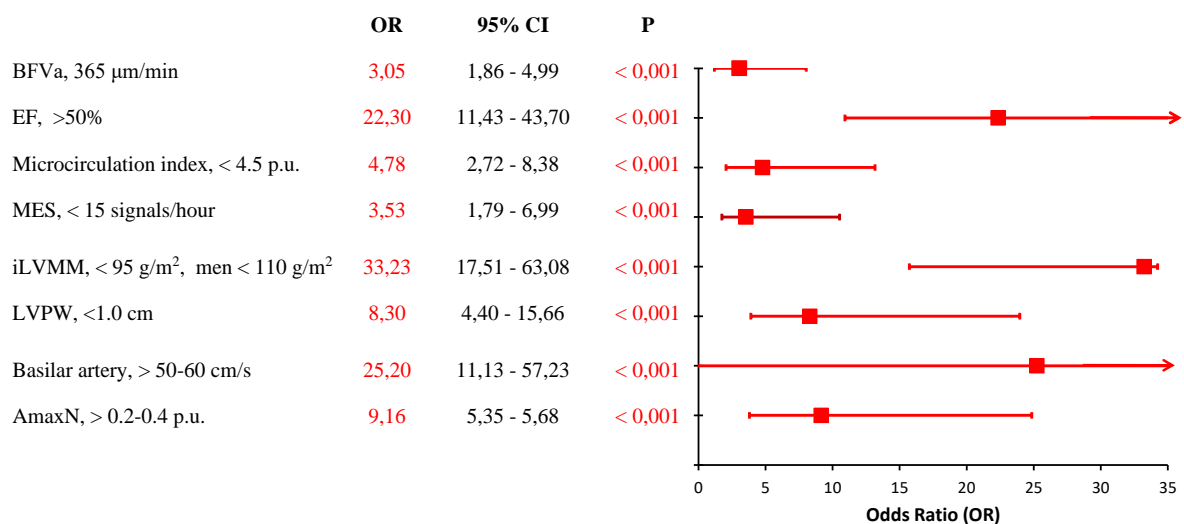


Fig. 4. Comparison of Mortality Odds in Group 2 (CAD with COVID-19)

Among the analyzed parameters, the highest risk of death was associated with an increased left ventricular mass index (LVMi) ( $p < 0.01$ ), OR 32.3 (95% CI 11.5–63.0). A reduction in blood flow velocity in both the basilar artery (BA) and the arterial segment of the capillary circulation led to a significant rise in mortality risk, with OR 25.24 (95% CI 11.1–57.2) and OR 3.05 (95% CI 1.86–4.99), respectively.

Cerebral hemodynamic impairment was also incorporated into the odds-ratio algorithm: lower values of the nitroglycerin-induced capillary blood flow reserve (RCF2) were associated with an increased risk of stroke ( $p = 0.019$ ), OR 3.2 (95% CI 1.2–8.5). An increase in the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) elevated the odds of stroke nearly three-fold ( $p = 0.040$ ), OR 2.94 (95% CI 1.05–8.2). A decrease in the glomerular filtration rate (GFR) also increased the likelihood of cerebrovascular events ( $p = 0.025$ ), OR 3.6 (95% CI 1.17–10.8) (Fig. 5).

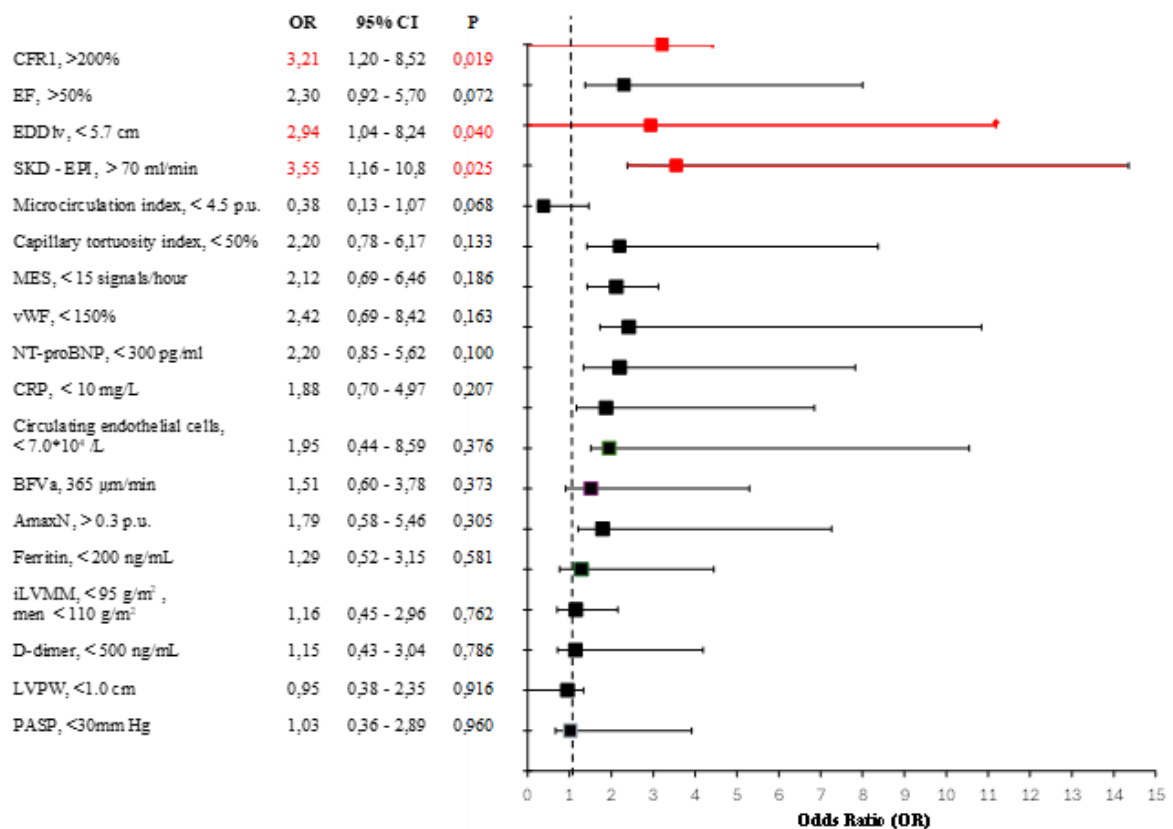


Figure 5. Odds Ratio for Stroke Risk in Patients with Coronary Artery Disease and COVID-19

The progression of intracardiac hemodynamic disturbances over the course of one year constitutes a predictor of adverse clinical outcomes: a reduction or absence

of improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF), an increase in left ventricular end-diastolic volume and left atrial dimensions, and persistent pulmonary hypertension indicate a high risk of heart failure decompensation. The odds ratio model associated with the progression of heart failure correlated with elevated ferritin ( $p=0.02$ ), OR 2.1 (95% CI 1.13–3.84), capillary tortuosity index ( $p=0.005$ ), OR 2.5 (95% CI 1.33–4.69), microembolic signals (MES) ( $p=0.036$ ), OR 2.8 (95% CI 1.1–7.5), and inversely with blood flow velocity in the basilar artery (BA) ( $p=0.025$ ), OR 2.1 (95% CI 1.1–3.9), MCA-L ( $p=0.04$ ), OR 1.9 (95% CI 1.03–3.60), MCA-P ( $p=0.05$ ), OR 1.9 (95% CI 1.0–3.5), and endothelial fluxmotion amplitude (EF) ( $p=0.005$ ), OR 2.4 (95% CI 1.3–4.4). Implementation of the developed prognostic algorithm is aimed at timely prevention of mortality, progression of heart failure, and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease who have recovered from COVID-19. Alongside favorable clinical improvement observed in Group 2 patients, 44% at 6 months and 38% at 12 months were identified as non-responders. Positive clinical dynamics were reflected not only by the progressive increase in LVEF, reduction in cardiac chamber dimensions, and decrease in pulmonary artery pressure, but also by restoration of microcirculation as an essential criterion of treatment efficacy. According to laser Doppler flowmetry (LDF), successful therapy was accompanied by an increased proportion of patients with a normocirculatory microcirculatory phenotype and a decreased proportion of the stagnant-stasis phenotype. In patients with coronary artery disease and prior COVID-19, effective treatment manifested by an increased proportion of normocirculatory and spastic phenotypes and a reduction in hyperemic and stagnant-stasis phenotypes, accompanied by a decline in von Willebrand factor (vWF).

In patients who recovered from COVID-19 without underlying CAD, therapy similarly increased the proportion of normocirculatory microperfusion patterns (from 2% to 17% at 6 months and 18% at 12 months), and the spastic type (from 12% to 22% at 6 months and 27% at 12 months), while the stagnant phenotype regressed (from 68% to 44% at 6 months and 38% at 12 months). These changes were associated with a reduction in the microcirculation index (MI), vWF by 14% ( $p<0.05$ ), and circulating endothelial cells (CEC). Thus, dynamic changes in microcirculation and endothelial markers, reflecting treatment effectiveness, may serve as diagnostic indicators of therapeutic success. Furthermore, restoration of clinical status correlated with normalization of cerebral blood flow (increase in peak systolic velocity in the MCA, reduction in MES) and partial recovery of capillary loop density and transitional capillary zone by 10% ( $p<0.05$ ).

Assessment of cardiac hemodynamics, microcirculation, and hemostasis under antithrombotic therapy at 6- and 12-month follow-up revealed that by 6 months, echocardiography demonstrated an increase in LVEF, shortening of IVRT by 11% ( $p<0.01$ ), and a reduction in pulmonary artery systolic pressure by 12%

( $p < 0.05$ ) compared with baseline. These findings reflect reduced LV preload and partial restoration of diastolic function under antithrombotic therapy.

At 12 months, LVEF increased by 13% ( $p < 0.05$ ), pulmonary hypertension decreased, transmitral flow deceleration prolonged, and right ventricular diameter decreased. Microcirculatory status during the year following COVID-19 showed positive dynamics in most patients on antithrombotic therapy. RKK1 increased by 24% and RKK2 by 17% ( $p < 0.05$ ) at 6 months, while the capillary tortuosity index (CTI) and vWF decreased by 17% ( $p < 0.05$ ) relative to baseline.

At 12 months, RKK1 and RKK2 further increased by 37% and 28% ( $p < 0.05$ ), indicating recovery of capillary reactivity, with significant declines in vWF and CTI by 31% and 18% ( $p < 0.05$ ), respectively.

By 6 months, LDF demonstrated increased amplitudes of endothelial, neurogenic, myogenic, and cardiac fluxmotions, along with a reduction in the stagnant-stasis phenotype and an increase in spastic and normocirculatory microcirculatory patterns. Similar changes were observed at 12 months, consistent with reductions in vWF and desquamated endothelial cells.

In patients with CAD after COVID-19, cerebral hemodynamics improved by 6 months: MES decreased by 41% ( $p < 0.01$ ), venous flow in the Rosenthal veins decreased by 8% ( $p < 0.05$ ), and peak systolic velocities in the MCA and BA increased relative to baseline. By 12 months, MES decreased by 66% ( $p < 0.01$ ), Rosenthal venous flow decreased further, and MCA and BA perfusion increased by 28% ( $p < 0.05$ ). LVEF increased by 10% ( $p < 0.05$ ) at 6 months and 12% ( $p < 0.05$ ) at 12 months compared with acute COVID-19.

At 6 months, fibrinogen decreased by 30% ( $p < 0.01$ ), D-dimer and RFMC by 36% ( $p < 0.01$ ), spontaneous aggregation declined, thrombin time prolonged by 14% ( $p < 0.05$ ), and AT-III increased by 10% ( $p < 0.05$ ). These changes reflect reduced thrombogenic risk under antithrombotic therapy (due to antiplatelets, statins, etc.). At 12 months, fibrinogen decreased by 23% ( $p < 0.05$ ), RFMC by 48% ( $p < 0.01$ ), spontaneous aggregation and D-dimer by 47% ( $p < 0.05$ ). Thus, plasma and platelet hemostasis approached normalization, remaining impaired only in 10% of patients.

In CAD + COVID-19 patients without positive treatment dynamics, LDF at 6 months showed loss of the normocirculatory phenotype and an increase in stagnant-stasis phenotype (from 75% to 83%,  $p < 0.05$ ). By 12 months, the proportion of stagnant-stasis phenotype decreased (83% → 68%,  $p < 0.05$ ), while the spastic phenotype increased (8% → 16%,  $p < 0.05$ ), although D-dimer remained elevated.

Under antiplatelet therapy, patients receiving aspirin (Group 2A) demonstrated reductions in pulmonary artery systolic pressure and IVRT and increased LVEF at 6–12 months compared to baseline due to reduced platelet activation.

In the clopidogrel subgroup (Group 2K), DT and pulmonary pressures decreased, and LVEF increased at 12 months due to P2Y<sub>12</sub> blockade. In COVID-19 + CAD patients receiving NOACs (Group 2N), both 6- and 12-month follow-ups showed

decreased pulmonary pressures and reductions in LV end-diastolic volume compared to baseline.

At 6 months, the NOAC subgroup demonstrated the lowest end-diastolic volumes and LV mass index; at 12 months, the smallest left atrial size and LVEDV were observed, with stable RV thickness. At 6 months, MES decreased and PCA flow improved; at 12 months, the NOAC subgroup showed the largest MES reduction and improved flow in PCA, BA, and both ICAs.

Clopidogrel reduced MES by 19% at 6 months—more than aspirin. Aspirin increased MCA flow by 6% relative to NOACs. At 12 months, NOAC therapy reduced MES by an additional 30% ( $p<0.05$ ) compared to clopidogrel and decreased venous flow in the Rosenthal veins.

Aspirin and clopidogrel groups demonstrated positive dynamics across all LDF parameters at 6 and 12 months, whereas NOACs produced only partial recovery of neurogenic and myogenic fluxmotions. In CAD + COVID-19, clopidogrel yielded the greatest improvement in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation at 6–12 months compared with aspirin and NOACs.

NOAC therapy produced 6- and 12-month improvements across all plasma coagulation markers. Aspirin reduced spontaneous and ADP-induced platelet aggregation at 6 and 12 months. Clopidogrel produced the greatest reduction in spontaneous and ADP-induced aggregation, with moderate increases in arachidonic acid- and collagen-induced aggregation. Clopidogrel yielded the lowest spontaneous and ADP-induced platelet aggregation at both time points.

In Group 2, aspirin therapy improved LV systolic function, microcirculation, MCA flow, and reduced spontaneous platelet aggregation. Clopidogrel restored LV diastolic function, endothelial reactivity, microcirculatory parameters, and platelet hemostasis. NOACs achieved the most significant regression of pulmonary hypertension, reduction of MES, enhanced PCA and BA perfusion, and optimization of plasma hemostasis.

Among CAD + COVID-19 patients, endothelial and microcirculatory dysfunction was addressed using sulodexide ( $n=35$ ), arginine ( $n=27$ ), and citicoline ( $n=35$ ). Sulodexide effectively reduced vWF by 15% ( $p<0.05$ ) and CEC by 19% ( $p<0.05$ ), improved endothelial function, and increased RKK1 by 18% and RKK2 by 8% ( $p<0.05$ ). In CAD + COVID-19 with hepatic steatosis, arginine reduced portal vein damping index by 11% ( $p<0.05$ ), improved portal venous flow by 18% ( $p<0.05$ ), and increased hepatic artery peak systolic velocity by 30% ( $p<0.05$ ). In Group 2 patients, citicoline improved MCA perfusion by 7% ( $p<0.05$ ) and reduced MES by 41% ( $p<0.05$ ).

## CONCLUSIONS

The dissertation presents a novel solution to an important scientific problem in contemporary cardiology — the elucidation of the pathophysiological mechanisms of myocardial remodeling, structural and functional disturbances of microcirculation, cerebral blood flow, and endothelial dysfunction, with the

identification of specific features of the course of coronary artery disease (CAD) and the formation of its complications in the context of prior COVID-19, aimed at optimizing the selection of antithrombotic therapy.

1. In patients with CAD and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF >50%) as well as preserved diastolic function ( $E/A > 1$ ), LV end-diastolic volume (EDV) was increased by 30% ( $p < 0.01$ ) compared with controls, and by 33% in those with impaired relaxation ( $E/A < 1$ ). In patients with LVEF >50% and preserved diastolic function ( $E/A > 1$ ), RKK2 was 20% higher ( $p < 0.01$ ) than in those with  $E/A < 1$ , although 47% lower than in controls ( $p < 0.01$ ). In patients with LVEF <50%, blood flow velocity in the MCA decreased by 42% ( $p < 0.01$ ), while microembolic signals (MES) increased by 25% ( $p < 0.01$ ) compared with controls. In CAD patients with LVEF <50% and  $E/A > 1$  (restrictive filling), vWF and MES were higher by 24% and 23% ( $p < 0.01$ ), respectively, whereas RKK1 was 8% lower than in  $E/A < 1$ . In all patients with LVEF <50%, spontaneous platelet aggregation (SpPA) and arachidonic acid-induced aggregation increased by 60% and 39% ( $p < 0.01$ ) compared with controls.
2. In CAD patients with prior COVID-19 and preserved systolic function (LVEF >50%), levels of RFMK and MES were 54% and 36% higher ( $p < 0.01$ ) than in the CAD group; RKK1 was 20% lower ( $p < 0.01$ ). In the same group, systolic dysfunction was associated with higher MES and RFMK levels by 47% and 27% ( $p < 0.01$ ), and with a 42% increase in respiratory-related flux oscillation amplitude ( $p < 0.01$ ) relative to CAD alone.
3. In 47% of patients with COVID-19-associated pneumonia involving >75% of the lung parenchyma, LVEF decreased by 12% ( $p < 0.05$ ), and in 75% systolic pulmonary artery pressure increased by 19% ( $p < 0.05$ ); MES increased by 47% ( $p < 0.01$ ) compared with patients with <25% lung involvement. Disease progression was accompanied by microcirculatory disturbances: a 30% and 26% decrease in FMD and NMD ( $p < 0.01$ ), a reduction in capillary blood flow velocity by 22% and 18% ( $p < 0.05$ ), an increase in vWF, and a 35% reduction in protein C ( $p < 0.05$ ) and 12% in AT-III ( $p < 0.05$ ), as well as enhanced SpPA.
4. In CAD patients with COVID-19 (group 2) compared with group 1, there was decompensation of systolic and diastolic function, biventricular dilation, a 20% increase in systolic PA pressure ( $p < 0.01$ ), a 10% reduction in MCA perfusion ( $p < 0.01$ ), and a 47% increase in MES ( $p < 0.01$ ). Capillary blood flow velocity by capillaroscopy decreased by 9% ( $p < 0.05$ ); RKK1 by LDF was suppressed by 12% ( $p < 0.01$ ), indicating deficits of both endothelial (17% decrease;  $p < 0.01$ ) and myogenic (39% decrease;  $p < 0.01$ ) arteriolar tone regulation. RFMK increased by 40% ( $p < 0.01$ ), vWF by 26% ( $p < 0.01$ ). Autonomic imbalance manifested as a 47% reduction in SDNN ( $p < 0.01$ ), and increases in pNN50 by 52% and rMSSD by 68% ( $p < 0.01$ ), as well as QT variability by 26% ( $p < 0.05$ ), indicating elevated risk of malignant ventricular arrhythmias. Compared with controls, CAD patients had a 39% reduction in RKK1 ( $p < 0.01$ ), a 12% increase in fibrinogen ( $p < 0.05$ ),

a 60% increase in SpPA ( $p<0.01$ ), and a two-fold rise in circulating endothelial cells and vWF — markers of atherothrombotic destabilization.

5. In COVID-19 patients (group 3), similar to group 2, overall HRV decreased, QT variability increased by 43% ( $p<0.01$ ). Capillary remodeling with increased LDF microcirculatory index by 25% ( $p<0.01$ ) was observed, with predominance of hyperemic and congestive-stasis microcirculatory phenotypes. D-dimer increased nine-fold; fibrinogen by 42% ( $p<0.01$ ); SpPA tripled ( $p<0.01$ ) vs controls, reflecting microcirculatory involvement, coagulopathy, and autonomic dysregulation with high arrhythmogenic potential.
6. Among compared groups, platelets were most activated in group 2, with 50% and 35% increases ( $p<0.01$ ) in the degree and rate of SpPA. Ristocetin- and collagen-induced aggregation were 62% and 30% higher ( $p<0.01$ ), while adrenaline-induced aggregation was 17% lower ( $p<0.05$ ). Arachidonic acid-induced aggregation slowed by 27%, with a 30% decrease ( $p<0.01$ ) compared with isolated COVID-19. Regarding plasma hemostasis, D-dimer and fibrinogen increased by 220% and 31% ( $p<0.01$ ), while AT-III and protein C decreased by 12% and 20% ( $p<0.05$ ) vs CAD.
7. In CAD patients after COVID-19, LDF and capillaroscopy showed capillary rarefaction with a 33% decrease in density ( $p<0.05$ ), elongation and dilation of capillary loops, erythrocyte stasis, and a 41% decline in capillary blood flow velocity ( $p<0.01$ ). Microvascular regulation was impaired: endothelial, neurogenic, and myogenic oscillatory amplitudes decreased by 55%, 32%, and 40% ( $p<0.01$ ), and CFR1 decreased by 36% ( $p<0.01$ ).
8. In group 2, predictors of mortality in multivariate analysis were: increased LV mass index ( $p=0.01$ ) OR 33.23 (95% CI 17.51–63.08), reduced BA flow velocity ( $p=0.001$ ) OR 25.24 (95% CI 11.13–57.23), and reduced LVEF ( $p=0.001$ ) OR 22.35 (95% CI 11.4–43.7). Stroke risk increased with decreased GFR ( $p=0.025$ ) OR 3.6 (95% CI 1.17–10.8) and reduced RKK2 ( $p=0.019$ ) OR 3.2 (95% CI 1.2–8.5). Heart failure progression risk was highest with low endothelial flux amplitude ( $p=0.005$ ) OR 2.4 (95% CI 1.31–4.4) and elevated MES ( $p=0.036$ ) OR 2.8 (95% CI 1.1–7.5).
9. Under optimal medical therapy (OMT), group 2 patients showed an 8% increase in LVEF ( $p<0.05$ ), reduced chamber dimensions and PA systolic pressure by 16% ( $p<0.01$ ), restoration of microcirculation with increased normocirculatory and spastic phenotypes, reduced hyperemic and congestive-stasis phenotypes, and a 17% decrease in vWF ( $p<0.05$ ). In group 3, similar improvements occurred: microcirculation normalized, vWF decreased by 15% ( $p<0.05$ ), CEC by 30% ( $p<0.01$ ), MCA velocities increased, MES decreased by 14% ( $p<0.01$ ), and capillary functional parameters improved.
10. At 6 and 12-month follow-up in group 2, LVEF increased by 10% ( $p<0.05$ ) and 13% ( $p<0.01$ ), PA systolic pressure decreased by 14% and 16% ( $p<0.05$ ), and IVRT decreased by 11% at 6 months. Most patients demonstrated increases in endothelial, neurogenic, myogenic, and cardiac oscillatory amplitudes, regression

of congestive-stasis phenotype, and increases in normocirculatory and spastic phenotypes. At 12 months, vWF and CEC further decreased. Fibrinogen and RFMK decreased by 30% and 21% ( $p<0.01$ ), D-dimer by 3.5-fold ( $p<0.01$ ), and AT-III increased by 10% ( $p<0.05$ ). At one year, hemostatic parameters normalized in most patients, except for 10% “non-responders,” who exhibited loss of normocirculatory phenotype and development of congestion-stasis phenotype alongside elevated D-dimer.

11. In CAD+COVID-19 patients receiving aspirin, RKK1 increased by 20% ( $p<0.01$ ), RKK2 by 12% ( $p<0.05$ ), IZK by 10% ( $p<0.05$ ), while SpPA decreased by 30% ( $p<0.01$ ) at 6 months. At 12 months, LVEF increased by 6% ( $p<0.05$ ), capillary density and RKK1 increased by 20% and 19% ( $p<0.01$ ), IZK decreased by 18% ( $p<0.05$ ), and PA pressure decreased by 17% ( $p<0.01$ ). MCA flow increased by 5–6%, and myogenic oscillations increased by 10% ( $p<0.05$ ).
12. In the clopidogrel subgroup, FMD increased most prominently by 37% ( $p<0.01$ ), and MES decreased by 19% compared with aspirin. At 12 months, PA systolic pressure decreased by 16% ( $p<0.05$ ), with the lowest SpPA and ADP-induced aggregation observed. Both FMD and NMD improved more substantially with clopidogrel than with aspirin. In the NOAC subgroup, early and sustained reductions in PA pressure (20%,  $p<0.05$ ), RFMK ( $\downarrow$ 26%,  $p<0.05$ ), and CEC ( $\downarrow$ 20%,  $p<0.05$ ) were noted at 6 months; LA size and LV mass index decreased by 18% ( $p<0.05$ ), and RFMK decreased by 67% ( $p<0.01$ ) at 12 months. MES decreased most markedly (30%,  $p<0.01$ ) versus clopidogrel at 12 months.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. To assess the risk of mortality and progression of chronic heart failure in patients with coronary artery disease (CAD) after COVID-19, attention should be paid to the blood flow velocity in the basilar artery, the left ventricular mass index, the amplitude of endothelial fluxmotions, the number of microembolic signals, ferritin levels, and the capillary tortuosity index.
2. The risk of stroke in patients with CAD who have recovered from COVID-19 increases when  $\geq 2$  of the following criteria are present: left ventricular end-diastolic diameter, glomerular filtration rate, capillary blood flow reserve during the nitroglycerin test, microembolic signals, or reduced blood flow in the middle cerebral or basilar arteries.
3. For early identification of the risk of microcirculatory complications in patients with CAD after COVID-19, it is advisable to stratify patients according to microcirculatory phenotypes—normocirculatory, spastic, hyperemic, and stagnant-stasis—to optimize pharmacotherapy.
4. Patients with CAD and COVID-19 who demonstrate reduced LVEF, microcirculatory impairment, decreased capillary density, reduced RCF1 and RCF2, elevated capillary tortuosity index, and increased spontaneous

platelet aggregation should receive aspirin 100 mg once daily as antiplatelet therapy.

5. Patients with CAD and COVID-19 who exhibit endothelial dysfunction (reduced FMD and NMD), elevated microembolic signals, and elevated pulmonary artery systolic pressure should receive clopidogrel 75 mg once daily.
6. In selected patients with CAD and COVID-19 who demonstrate high levels of microembolic signals, D-dimer, soluble fibrin monomer complexes, circulating endothelial cells, and signs of left ventricular remodeling (LV mass index, LV end-diastolic volume, elevated pulmonary artery pressure), the use of NOACs may be considered (rivaroxaban 15 mg once daily or apixaban 2.5 mg twice daily), depending on prior therapeutic response.
7. When analyzing heart rate variability in CAD patients with COVID-19, special attention should be paid to QT interval duration and variability; QT prolongation should be regarded as a marker of increased susceptibility to ventricular arrhythmias.
8. Patients with CAD after COVID-19 who demonstrate microcirculatory and endothelial dysfunction (elevated vWF, increased circulating endothelial cells, reduced RCF1 and RCF2) should be prescribed adjuvant endothelial-protective therapy: sulodexide 250 IU twice daily for 6 months. In the presence of increased microembolic signals, neurological symptoms, and reduced peak systolic velocities in the MCA and BA, citicoline 500 mg once daily in the morning for 6 months is recommended. In CAD patients with post-COVID-19 syndrome and concomitant hepatic steatosis, L-arginine 750 mg once daily in the evening for 6 months may be prescribed, as it contributes to a reduction of the attenuation coefficient, improvement of portal venous flow, and an increase in peak systolic velocity in the proper hepatic artery.

#### LIST OF ABBREVIATIONS

ACA – acetylsalicylic acid

DT – mitral valve E flow deceleration time

E/Amk – ratio of maximum E and A flow velocities at the mitral valve

IVRTmk – left ventricular isovolumic relaxation time.

AN – (AmachN) maximum amplitude of neurogenic fluxations

AE – (AmachE) – maximum amplitude of endothelial fluxations

AD – (AmachR) – maximum amplitude of respiratory fluxations

AM (AmachM) – maximum amplitude of myogenic fluxations

AC – (AmachS) – maximum amplitude of cardiac fluxations

ATT – antiplatelet therapy

BA – basilar (main) artery

VR – Rosenthal vein

ICA – internal carotid artery

HFM – hyperemic microcirculation phenotype  
EDVD – endothelium-dependent vasodilation  
ENVVD – endothelium-independent vasodilation  
EchoCG – echocardiography  
PCA – posterior cerebral artery  
ICA – internal carotid artery  
SMP – stasis-stasis microcirculation phenotype  
LVMI – left ventricular mass index  
IHD – ischemic heart disease  
EDV – end-diastolic volume of the left ventricle  
EDD – end-diastolic dimension of the left ventricle  
Cl – clopidogrel  
LDF – laser Doppler flowmetry  
DOAC – new anticoagulant drugs  
NMP - nomocirculatory microcirculation phenotype  
LA - left atrium  
LV - left ventricle  
OMT - optimal medical therapy  
PSV - peak systolic velocity  
CT – Celermeyer test  
RV – right ventricle  
CCR1 – capillary blood flow reserve during occlusion test  
CCR2 – capillary blood flow reserve during nitroglycerin test  
C-19 – COVID-19  
SPA – spontaneous platelet aggregation  
MCA – middle cerebral artery  
sPAP – systolic pulmonary artery pressure  
SPM – spastic microcirculation phenotype  
vWF – von Willebrand factor  
LVEF – left ventricular ejection fraction  
FG – fibrinogen  
CHF – chronic heart failure  
CE – circulating (desquamated) endothelial cells  
DC – digital capillaroscopy  
SHF – blood flow velocity in the arterial part of the capillary  
VFL - venous flow velocity  
SDNN - standard deviation of normal NN intervals in milliseconds  
pNN50 is an indicator of the time domain of heart rate variability, which reflects the percentage of pairs of adjacent NN intervals that differ by more than 50 ms  
SDQT(NN) is the standard deviation of consecutive QT intervals recorded in normal sinus complexes (NN)  
rMSSD is an indicator of the time domain of heart rate variability, reflecting the root mean square of consecutive differences between adjacent NN intervals

**Keywords:**

Coronary artery disease, COVID-19, intracardiac hemodynamics, cerebral hemodynamics, laser Doppler flowmetry, capillary blood flow reserve, occlusion test, nitroglycerin test, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation, digital capillaroscopy, plasma and platelet hemostasis, endothelial function, microcirculation, von Willebrand factor, circulating endothelial cells.