

Вплив тромбоцитарного гемостазу на варіабельність серцевого ритму у разі хронічної ішемічної хвороби серця та COVID-19

В.З. Нетяженко^{1,3}, С.Є. Мостовий^{1,2}, К.О. Міхалєв³

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

²ДП «Медбуд», Київ;

³Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, Київ; e-mail: semostowoy@ukr.net

При коронавірусній хворобі COVID-19 порушується тромбоцитарний гемостаз, варіабельність серцевого ритму (ВСР) та варіабельність інтервалу QT, які підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень і серцево-судинної смертності. Перспективним завданням є вивчення взаємозв'язків показників ВСР і тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з COVID-19. Метою нашого дослідження було дослідження впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи тромбоцитарного гемостазу та ВСР у хворих на ІХС. Проаналізовано лабораторно-інструментальні результати 102 пацієнтів, яких було поділено на 3 групи: 1-ша – ІХС без COVID-19 (n = 32); 2-га – ІХС у поєднанні з COVID-19 (n = 35); 3-тя – COVID-19 без ІХС (n = 35). До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових осіб. Вивчали зміни тромбоцитарного гемостазу за результатами лазерної агрегатометрії турбідометричним методом Борна і за аналізом флуктуації світлопропускання з оцінкою спонтанної та індукованої агрегації: аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоною кислотою, адреналіном, колагеном, ристоміцином. ВСР та варіабельність інтервалу QT визначали за результатами 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ. У хворих 2-ї групи відмічено підвищення ступеня, швидкості і часу спонтанної агрегації тромбоцитів, а також зниження ступеня, швидкості і часу агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, зниження швидкості агрегації при індукції арахідоною кислотою і АДФ. Ступінь агрегації був більшим при використанні колагену та ристоміцину. Пригнічувалася діяльність загальної ВСР і парасимпатичної нервової системи (ПНС). У всіх пацієнтів збільшувалася тривалість та варіабельність інтервалу QT, особливо у 2-ї групі. Прямий зв'язок з симпатичною нервовою системою мав час агрегації, індукованої колагеном. Швидкість спонтанної агрегації, агрегації, індукованої адреналіном і колагеном, зворотно корелювали з симпатичною нервовою системою. Прямий зв'язок відмічено між ступенем спонтанної агрегації та агрегації, індукованої АДФ, а також між швидкістю спонтанної агрегації, адреналін- і колагеніндукованої, та ПНС. Час адреналініндукованої агрегації був прямо пов'язаний з інтегральними показниками вегетативної нервової системи (ВНС), а також ПНС. Зворотні зв'язки з ПНС відмічено з часом агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином. Зворотний зв'язок стандартного відхилення та коефіцієнта варіації був із ступенем ристоміциніндукованої агрегації і прямий – з адреналініндукованою. Час спонтанної агрегації, а також АДФ- і колагеніндукованої прямо корелював з модою QT і середнім QT. Стандартне відхилення та коефіцієнт варіації QT зворотно впливали на час спонтанної агрегації, колаген- та ристоміциніндукованої та індукованої арахідоною кислотою. Швидкість агрегації не впливала на варіабельність інтервалу QT. Таким чином, пацієнти з хронічною ІХС та супутнім COVID-19 разом з дисфункцією системи тромбоцитарного гемостазу демонстрували ознаки автономної дисрегуляції та збільшення тривалості та варіабельності інтервалу QT. Додаткове врахування характеристик функції тромбоцитарного гемостазу, ВСР та варіабельність інтервалу QT є доцільним у системі менеджменту таких пацієнтів.

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця; COVID-19; варіабельність серцевого ритму; варіабельність інтервалу QT; дисфункція тромбоцитарного гемостазу; лазерна агрегатометрія.

ВСТУП

Незважаючи на офіційне завершення пандемії, COVID-19 залишається важливою проблемою для сучасної медицини. Нині ще спостерігається достатньо велика кількість випадків із тяжким перебігом, що ускладнюється розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, мікрокромбоутворенням у судинах легень, нирок, серця, а також тромбозами глибоких вен і тромбоемболією легеневої артерії. Протромботичні зміни системи тромбоцитарного і плазмового гемостазу на тлі нової коронавірусної інфекції отримали специфічну назву «коагулопатія при COVID-19» [1–5]. Патофізіологія інфекції, що спричиняється SARS-CoV-2, все ще недостатньо вивчена. Новий β -коронавірус SARS-CoV-2 викликає розвиток тромботичних ускладнень, особливо у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями та супутніми хворобами. Вплив COVID-19 призводить до суттєвих змін на молекулярному рівні, що може викликати ендотеліальну дисфункцію та порушення балансу в системах тромбоцитарного, плазмового гемостазу, фібринолізу, антикоагулянтної активності та комплементу [6–8]. На піку пандемії було виявлено, що вірус має тропність не лише до клітин легенів, але й до інших органів, таких як серце, нирки та печінка. Це посилює вже наявні хронічні захворювання і погіршує стан пацієнтів [9, 10].

Особи з серцево-судинними захворюваннями мають більшу схильність до ускладнень, пов'язаних із COVID-19, а також вищий рівень супутньої смертності. Тривають дослідження патофізіологічних аспектів порушення функцій вегетативної нервової системи (ВНС) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які перенесли COVID-19. Під час незначних фізичних навантажень серцебиття та задишка у них може зберігатися до року (постковідний синдром). Холтеровське моніторування ЕКГ допомагає виявити небезпечні порушення ритму та провідності, а

також визначити розлади автономної регуляції і дисперсію інтервалу QT, які можуть бути предикторами синдрому раптової смерті.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) вважається специфічним і неінвазивним методом для кількісної оцінки симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Зазначається, що варіабельна частота серцевих скорочень (ЧСС), яка відповідає метаболічним потребам, сприяє виживанню, тоді як знижена ВСР асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій і загальною смертністю [7–10].

Оскільки пацієнти з COVID-19 мають порушення регуляції ВНС, ми припустили, що можуть спостерігатися зміни в симпатичній та парасимпатичній частинах автономної регуляції серця та дисперсії інтервалу QT у хворих на ІХС у гострій фазі. Крім того, параметри ВСР і дисперсії інтервалу QT у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19 ще не були оцінені. Також бракує наукових досліджень, які б вивчали взаємозв'язок показників ВСР, дисперсії інтервалу QT і параметрів, що характеризують стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС у контексті коронавірусної хвороби.

Метою нашого дослідження було дослідження впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи тромбоцитарного гемостазу та ВСР у хворих на ІХС.

МЕТОДИКА

У проспективному дослідженні проаналізували клінічно-інструментальні дані 102 пацієнтів, вибірку яких було поділено на 3 групи: 1-ша група – ІХС без COVID-19 ($n = 32$); 2-га група – ІХС у поєднанні з COVID-19 ($n = 35$); 3-тя група – COVID-19 без ІХС ($n = 35$). До контрольної групи ввійшли 30 умовно здорових осіб. Обстеження пацієнтів дослідних груп та осіб контрольної групи при включенні до нинішнього дослідження передбачало проведення ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, 24-годинного

холтерівського моніторування ЕКГ і лазерну агрегатометрію (ЛА). Дослідження було схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Всі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні.

У контрольній групі чоловіків було 23 (77%) віком $47,1 \pm 15,2$ років. У 1-шу групу було включено 32 хворих на хронічну ІХС, середній вік $61,1 \pm 12,2$ років, чоловіків було 19 (59%), на цукровий діабет хворіло 10 (31%) осіб, перенесений інфаркт міокарда і проведена коронарографія була у 16 осіб (50%). До 2-ї групи (ІХС у поєднанні з COVID-19) увійшли 35 осіб віком $64,5 \pm 11,7$ років, чоловіків 25 (71%), на цукровий діабет хворіло 6 (17%), перенесли інфаркт міокарда 14 (40%), коронарографію проведено 12 (34%) особам. За даними комп'ютерної томографії ступінь ураження легень була: до 25% – у 5(14%), 25–50% – 13(37%), 50–75% – 12(34%), 75% і більше – 5(14%). У 3-тю групу (COVID-19) увійшли 35 пацієнтів віком $52,4 \pm 11,5$ років, чоловіків – 27 (77%), цукровий діабет 2-го типу виявлено у 4 (11%) осіб, ураження легень за комп'ютерною томографією до 25% – у 4 (11%), 25–50% – 15(42%), 50–75% – 12(34%), 75% і більше – у 4(11%). При порівнянні груп за більшістю показників достовірних відмінностей не було виявлено, за виключенням випадків цукрового діабету, які переважали в 1-й групі. У всіх хворих на ІХС (1-ша та 2-га групи) було виявлено гіпертонічну хворобу.

За результатами 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ, з використанням відповідного програмного забезпечення (ECGpro@Holter, фірма «IMESC», Україна), оцінювали показники BCP і характеристики дисперсії QT: ЧСС – (середньодобова); SDNN – стандартне відхилення всіх інтервалів NN упродовж 24-годинного моніторування ЕКГ (інтегральний показник BCP); SDANN – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх

5-хвилинних сегментах 24-годинного безперервного моніторування ЕКГ (інтегральний показник BCP); SDNNi – індекс SDNN (середнє значення стандартних відхилень усіх інтервалів NN для всіх 5-хвилинних сегментів 24-годинного безперервного моніторування ЕКГ (інтегральний показник BCP); rMSSD – корінь квадратний з середнього значення суми квадратів різниці послідовних пар інтервалів NN (відображає активність парасимпатичного відділу ВНС); pNN50 – відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс (відображає активність парасимпатичного відділу ВНС); HF – потужність спектра у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц); відображає, переважно, активність парасимпатичного відділу ВНС; LF – потужність спектра у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц); відображає взаємодію обох відділів ВНС); QTc – тривалість інтервалу QT, коригована за ЧСС; SDQT (NN) та SVQT (NN) стандартне відхилення та коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT упродовж 24-годинного моніторування ЕКГ [10–13]. Методологію дослідження функціонального стану тромбоцитів виконували за допомогою ЛА турбідометричним методом Борна [14] і аналізом флуктуації світлопропускання (для оцінки середнього розміру агрегатів) для вивчення спонтанної та індукованої агрегації: аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою, адреналіном, колагеном, ристоміцином. У обстежуваних здійснювали забір 9 мл венозної крові в пробірку із 3,8%-м розчином цитрату натрію відповідно до загальноприйнятої методики. Показники агрегації реєстрували на аналізаторі BIO LA230-2 з використанням програми AGGR. За результатами дослідження отримували агрегатограму. За кривою світлопропускання визначали ступінь агрегації, швидкість та час.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica v. 14.0.0.1 (TIBCO Software Inc., США), для перевірки розподілу на нормальність вико-

ристовували критерій Шапіро-Уїлка (W). При негаусівському розподілі показники було представлено у вигляді медіани (Me), верхнього та нижнього квантилів. У разі нормального розподілу показники було представлено у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення (M±SD). Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок здійснювали за допомогою критерію Вілкоксона. Множинні порівняння для трьох вибірок здійснювали на основі

рангового однофакторного аналізу Крускала-Уолліса (за критерієм Данна). Вірогідною вважали різницю при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники ВСР та дисперсії інтервалу QT за даними 24-годинного холтерівського моніторингування ЕКГ серед пацієнтів дослідних груп і осіб контрольної групи представлено в табл. 1.

Таблиця 1. Показники варіабельності серцевого ритму та інтервалу QT за холтерівським моніторингуванням ЕКГ серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця і COVID-19 (Me) і [нижній та верхній квантилі]

| Показники | Контроль (n = 30) | Ішемічна хвороба серця (1-ша група, n = 32) | Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група, n = 35) | COVID-19 (3-тя група, n = 35) |
|--|----------------------|---|--|-------------------------------------|
| Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹ | 60 [54; 80] | 81 [59; 101]* | 79 [59; 101]* | 80 [64; 91]* |
| Стандартне відхилення усіх інтервалів, мс | 131 [97; 165] | 89 [57; 144]* | 85 [64; 187]* | 79 [53; 140]* |
| Стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх 5-хвилинах сегментах холтерівського моніторингування (SDNN), мс | 138 [102; 166] | 48 [25; 71]* | 51 [39; 60]* | 52 [42; 71]* |
| Індекс SDNN | 65 [53; 75] | 52 [34; 128]* | 68 [40; 158]* | 62 [41; 106] |
| Корінь квадратний з середнього значення суми квадратів різниці послідовних пар інтервалів NN, мс | 59 [41; 77] | 36 [11; 76]* | 58 [21; 205] | 33 [14; 77]* |
| Відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс | 22 [12; 32] | 9,5 [1,3; 23]* | 18 [1,42; 76] | 11 [0,5; 21]* |
| Потужність спектра у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц), мс ² /Гц | 3505 [2004; 3921] | 1927 [1106; 2670] | 1499 [919; 1780] | 1670 [895; 2710] |
| Потужність спектра у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц), мс ² /Гц | 1349 [847; 2203] | 1987 [1055; 2717]* | 2105 [1016; 1780]* | 2053 [1870; 2361]* |
| Середній інтервал QT, мс | 370 [326; 398] | 398 [326; 436] | 409 [367; 452]* | 381 [367; 437]* |
| Мода інтервалу QT, мс | 376 [321; 406] | 395 [327; 442] | 410 [325; 464]* | 388 [357; 442] |
| Коригований інтервал QT, мс | 394 [320; 450] | 431 [378; 480]* | 428 [142; 479] | 430 [391; 502]* |
| Стандартне відхилення тривалості всіх інтервалів QT, мс | 21 [13; 47] | 36 [18; 80]* | 41 [17; 80]* | 29 [20; 69]* |
| Коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT, % | 5,0 [2,8; 12] | 8,6 [3; 13]* | 9,2 [4; 22]* | 8,0 [5; 11]* |

Примітка: тут і в табл. 2 *P < 0,05 щодо контрольної групи.

Всі пацієнти, загалом, демонстрували зниження загальної BCP (за показниками SDNN, SDANN та SDNNi) і послаблення резерву активності парасимпатичної ланки ВНС (за показниками rMSSD, pNN50 та HF). Окрім того, збільшувалася тривалість інтервалу QT та її варіабельність (див. табл. 2). Водночас виявлені нами зміни були найвираженішими при поєднанні ІХС та COVID-19 за показниками SDNN та pNN50, а також за всіма досліджуваними характеристиками інтервалу QT. Зважаючи на ймовірність пролонгації інтервалу QT та, відповідно, потенційну проаритмогенну дію деяких молекул, які застосовуються у лікуванні пацієнтів з COVID-19, зокрема азитроміцину [15, 16], зауважимо, що цей препарат був призначений 5 (14 %) і 4 (11 %) пацієнтам 2-ї і 3-ї груп відповідно ($P = 1,000$). Серед осіб цих двох груп не було жодного випадку застосування гідроксихлорохіну.

Ступінь і час спонтанної агрегації були більшими у всіх хворих порівняно з контролем. Підвищення її швидкості діагностовано у хворих 2-ї та 3-ї груп. Відмічено найбільше значення ступеня і швидкості спонтанної агрегації також у цих групах порівняно з пацієнтами з ізольованою ІХС. Час спонтанної агрегації був більшим у 1-й групі порівняно з 2-ю. Ступінь і швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів були найменшими в 2-й групі порівняно з контролем та іншими групами. В 1-й і 2-й групах ці показники були меншими, ніж у контрольній групі. Час АДФ-індукованої агрегації в інших групах достовірно не відрізнявся щодо контролю. Зменшувався ступінь швидкості агрегації, індукованої арахідоновою кислотою, у всіх групах порівняно з контролем, час агрегації достовірно не відрізнявся, крім хворих 1-ї групи, де він був найменшим порівняно з контролем. Ступінь і швидкість агрегації, індукованої колагеном, зменшувалася в усіх групах, особливо в 1-й групі, час агрегації достовірно не відрізнявся в групах. Знижувалася швидкість і ступінь агрегації, індуко-

ваної адреналіном, у всіх групах порівняно з контролем, особливо в 2-й групі. Час агрегації був найбільшим у 3-й групі порівняно з контролем, найменшим – у 2-й групі. У 1-й і 3-й групах ступінь агрегації, індукованої ристоміцином, зменшувався щодо контролю. Швидкість агрегації була більшою у хворих з COVID-19 (2-га та 3-тя групи).

У групі пацієнтів з ІХС без COVID-19 виявлено незначні прямі зв'язки між параметрами, що характеризують BCP зі ступенем спонтанної агрегації, ристоміцин-, колаген-, адреналініндукованої. Окрім того, відмічено прямий взаємозв'язок швидкості спонтанної агрегації, індукованої ристоміцином, АДФ – з показниками BCP: SDNN, pNN50, HF, LF і зворотний зв'язок з pNN50 і швидкістю спонтанної агрегації. При аналізі часу агрегації, індукованої адреналіном, арахідоновою кислотою, відмічено прямі кореляційні зв'язки між iSDNN та pNN50, а також зворотні – між показниками загальної варіабельності і парасимпатичної нервової системи (SDANN, iSDNN і rMSSD).

У пацієнтів з ІХС виявлено також незначний зв'язок між середнім QT і ступенем агрегації, індукованою арахідоновою кислотою, а також зворотний зі ступенем агрегації, індукованою адреналіном. Відмічено прямий зв'язок між СерQT і швидкістю агрегації, індукованою адреналіном. Зворотний кореляційний зв'язок спостерігався між часом агрегації, індукованою колагеном, з SDQT(NN).

Серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 (без ознак ІХС), відмічено зворотний взаємозв'язок показників функціонального стану тромбоцитарного гемостазу: ступінь агрегації, індукованою арахідоновою кислотою, адреналіном, колагеном, з параметрами BCP, які характеризують парасимпатичну ланку ВНС (SDNN, rMSSD, pNN50, LF). Прямий зв'язок виявлено з ступенем агрегації тромбоцитів, індукованою арахідоновою кислотою, та BCP: HF і LF. Швидкість спонтанної агрегації, індукованою адреналіном і ристоміцином, прямо корелювала з SDNN,

iSDNN, rMSSD, pNN50 та LF. Зворотний зв'язок відмічено з ЧСС і швидкістю спонтанної агрегації, а також між швидкістю спонтанної агрегації, АДФ-індукованої агрегації, і показниками дисперсії інтервалу QT: QTc, SDQT(NN), SVQT(NN).

Цікавим фактом була відсутність зв'язків між ступенем спонтанної агрегації і показниками варіабельності інтервалу QT у хворих

на COVID-19. Прямий зв'язок був між швидкістю спонтанної агрегації та SDQT(NN), а також між швидкістю агрегації, індукованої АДФ, і SVQT(NN). Незначний зворотний зв'язок відмічено між часом агрегації, індукованої ристоміцином, адреналіном, і показниками варіабельності інтервалу QT: ModaQT, SDQT(NN), SVQT(NN). Прямі кореляційні зв'язки виявлено між часом агрегації, індуко-

Таблиця 2. Показники функціонального стану тромбоцитарного гемостазу за даними лазерної агрегатометрії пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і COVID-19 (M ± SD)

| Агрегація | | Контроль (n = 30) | Ішемічна хвороба серця (1-ша група, n = 32) | Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група, n = 35) | COVID-19 (3-тя група, n = 35) |
|--------------------------------------|--------------------|----------------------|---|--|----------------------------------|
| Спонтанна | Ступінь, % | 0,55±0,21 | 1,46±0,43* | 2,74±9,74* | 2,27±0,54* |
| | швидкість, %/хв | 1,17±0,31 | 1,94±0,59 | P1-2<0,01 2,54±0,56* | P1-3<0,01 2,76±0,75 |
| | час, хв | 2,94±0,69 | 4,37±0,47* | P1-2<0,05 4,11±0,77* | P1-2<0,05 4,51±1,0* |
| АДФ- індукована | ступінь, % | 60,7±6,2 | 48,7±20,6* | 62,2±8,1 P1-2<0,01 | 62,2±4,8* P1-3<0,05 |
| | швидкість, %/хв | 72,5±7,5 | 60,6±10,9* | 60,3±9,3* | 71,8±8,9 P1-3<0,05 |
| | час, хв | 4,13±0,37 | 4,09±0,90 | 4,68±0,89 | 4,10±1,27 |
| Індукована арахідоною кислотою | ступінь, % | 69,9±9,4 | 12,7±4,9* | 16,7±2,7* | 23,6±3,8* P1-3<0,05 |
| | швидкість, %/хв | 70,1±12,4 | 23,5±13,9* | 46,0±10,9* | 55,0±9,6* P1-3<0,01 |
| | час, хв | 4,35±0,71 | 3,34±0,85* | 4,54±1,02 P1-2<0,05 | 4,17±0,93 P1-3<0,05 |
| Колаген- індукована | ступінь, % | 70,8±5,9 | 25,4±5,2* | 63,5±14,3* P1-2<0,01 | 31,7±3,9* P1-3<0,05 |
| | швидкість, %/хв | 82,5±10,3 | 15,7±8,6* | 45,3±7,5* P1-2<0,01 | 40,8±14,5* P1-3<0,01 |
| | час, хв | 4,32±0,82 | 4,31±0,47 | 4,67±0,80 | 4,55±0,76 |
| Адреналін- індукована | ступінь, % | 68,7±7,9 | 40,2±11,1* | 34,9±6,1* P1-2<0,05 | 38,1±4,9* P1-3<0,05 |
| | швидкість, %/хв | 40,7±11,5 | 26,5±4,7* | 23,8±4,7* | 23,2±5,9* |
| | час, хв | 4,12±1,04 | 4,64±0,49 | 3,33±1,21 P1-2<0,05 | 5,04±1,01* P1-3<0,01 |
| Ристоміцин- індукована | ступінь, % | 63,2±9,8 | 40,9±12,5* | 65,8±13 P1-2<0,01 | 55,3±9,1* P1-3<0,05 |
| | швидкість, %/хв | 54,4±10,5 | 56,9±12,7 | 66,5±17,5* | 68,6±15,9* |
| | час, хв | 4,67±0,40 | 4,11±0,78 | 3,93±0,83* | 4,04±1,16 |

ваної ристоміцином і адреналіном, з показниками, які відображають варіабельність QT: СерQT, SDQT(NN), SVQT(NN).

Серед пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та COVID-19 відмічено найширший спектр прямих зв'язків ступеня спонтанної агрегації, агрегації, індукованої АДФ та адреналіном з показниками: іSDNN, rMSSD, pNN50, HF, LF. Швидкість індукованої адреналіном, агрегації прямо корелювала з показниками загального стану ВНС і парасимпатичного спектра автономної нервової системи: SDNN, rMSSD, pNN50. Показники спонтанної агрегації, а також індукованої колагеном, ристоміцином, адреналіном мали зворотний зв'язок з показниками симпатичної нервової системи (СНС). Час агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном, адреналіном, мав прямі кореляційні зв'язки з SDANN, pNN50, HF, LF, тобто з параметрами ВНС, що характеризують інтегральний стан автономної невової системи та її симатичний відділ. Зворотні зв'язки виявлено між ристоміцином і індукованою агрегацією і SDNN та іSDNN. SDQT(NN) мав прямий зв'язок з агрегацією, індукованою адреналіном, але зворотний – з ристоміцином. Не було виявлено зв'язків між дисперсією інтервалу QT і швидкістю агрегації. Прямі зв'язки спостерігалися між часом спонтанної агрегації, індукованої колагеном, АДФ, а також з ModaQT, ModaQT і СерQT. Досліджено зворотні зв'язки між часом спонтанної агрегації, агрегації індукованої колагеном, арахідоною кислотою, ристоміцином, і ModaQT, SVQT(NN), SDQT(NN).

У контрольній групі відмічено прямі кореляційні зв'язки між ступенем агрегації, індукованою адреналіном і АДФ, та показниками, що характеризують стан ПНС: SDNN, rMSSD. Зворотні зв'язки були між ступенем спонтанної агрегації, агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном, арахідоною кислотою та показниками, що характеризують інтегральний стан ВНС і СНС: SDANN, HF, LF. Швидкість індукованої ристоміцином і колагеном агрегації мала прямі зв'язки з

іSDNN, HF. Зворотні зв'язки було відмічено між швидкістю агрегації, індукованою адреналіном, і HF. Час спонтанної агрегації, а також агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином і арахідоною кислотою, мав прямі кореляційні зв'язки з показниками, що характеризують стан симпатичної ланки ВНС та інтегрального стану ВНС за параметрами: SDANN, SDNN. Зворотний зв'язок відмічено між LF та часом агрегації, індукованої АДФ.

Варіабельність інтервалу QT мала зворотні зв'язки за показниками: СерQT, QTc і між ступенем агрегації, індукованої АДФ і ристоміцином. СерQT мав прямий зв'язок з швидкістю спонтанної агрегації, індукованою адреналіном і ристоміцином, а зворотний між ним і агрегацією, індукованою арахідоною кислотою. Зворотна кореляційна залежність була між часом спонтанної агрегації і СерQT, між ModaQT і часом агрегації, індукованої арахідоною кислотою.

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

Таким чином, при COVID-19 відзначається підвищення активності та/або вмісту прокоагулянтних білків, таких як фактор VIII і фактор Віллебранда, змінюється активність природних антикоагулянтів [15]. Виражені прокоагулянтні зміни спостерігаються у пацієнтів у гострому періоді захворювання, проте вони можуть зберігатися і після одужання, що вимагає антитромботичної профілактики [16]. Значна частина досліджень присвячена особливостям коагуляційного гемостазу, проте великий інтерес становить також стан тромбоцитів, які є не менш значущими учасниками гемостатичних реакцій, ніж плазмові фактори згортання крові у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Тромбоцити – без'ядерні фрагменти мегакаріоцитів розміром 2–4 мкм із тривалістю життя близько 8–10 днів, відіграють ключову роль у реакціях гемостазу і тромбозу. Крім забезпечення первинного гемостазу, вони мають здатність до синтезу білка, взаємодії з клітинами крові та ендотелію, є сполучною ланкою між системою гемостазу та імунною системою завдяки вивільненню цілої низки цитокінів і хемокінів [2–8]. Показано, що в частини пацієнтів із тяжким і середньотяжким перебігом коронавірусної інфекції відзначають наявність тромбоцитопенії. Однак значне зниження кількості тромбоцитів до значень, які зумовлюють розвиток геморагічних ускладнень (менше ніж $30 \cdot 10^9/\text{л}$), зустрічається досить рідко. До кінця не з'ясовано механізм розвитку тромбоцитопенії у таких пацієнтів. У зниженні кількості тромбоцитів, імовірно, має значення порушення гемопоезу, підвищеного руйнування внаслідок впливу антитромбоцитарних антитіл, а також перебування тромбоцитів у судинному руслі під час формування мікротромбів [12–16]. Деякі дослідники відзначають їх гіперактивацію у пацієнтів із тяжким і середньотяжким перебігом COVID-19 під час впливу на них таких індукторів агрегації, як тромбін, колаген і АДФ [15–18]. Протягом 6 міс і більше після перенесеного захворювання можуть спостерігатися прояви постковідного синдрому при збереженні дисбалансу в імунологічних показниках, а також в системі плазмового і тромбоцитарного гемостазу [12–18].

У доступних нам вітчизняних та зарубіжних публікаціях не було знайдено праць, які висвітлювали б взаємозв'язки показників тромбоцитарного гемостазу і ВСП у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Kaliyaragumal і співавт. [11], порівнюючи показники ВСП у пацієнтів з перебігом COVID-19, встановили, що частотні параметри, а саме LF та HF, були значно знижені у разі інфікування SARS-CoV-2. Окрім того, rMSSD був вищим порівняно зі здоровими волонтерами [13–18]. У нашому ж дослідженні, навпаки, разом зі

зниженням загальної ВСП, виявлено нижчі, ніж у контролі, показники, що характеризують, переважно, активність парасимпатичного відділу ВНС (rMSSD, pNN50 та HF), у хворих на COVID-19, а також при ІХС у поєднанні з COVID-19, – на тлі супутнього підвищенням LF. Як відомо, відношення показників LF та HF вказує на збалансованість «гомеостазу» обох ланок ВНС, зважаючи на те, що HF відображає, переважно, парасимпатичні впливи, а LF – взаємодію симпатичної і парасимпатичної складових вегетативної регуляції [5, 6].

Результати цілої низки досліджень свідчать про те, що збільшення варіабельності інтервалу QT на ЕКГ показує неоднорідність процесів реполяризації шлуночків, підвищуючи ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових порушень ритму серця. Так, згідно з існуючими натеper даними, збільшення дисперсії інтервалу QT фігурує як предиктор фатальних шлуночкових аритмій, загальної смертності та раптової смерті аритмічного генезу [4, 14]. Minguito-Carazo і співавт. [13] виявили подовження інтервалу QT в усіх хворих на COVID-19, вірогідно, як наслідок призначеного лікування. Інші автори стверджують, що при інфекції SARS-CoV-2 він був подовжений лише у 20% пацієнтів до початку лікування, хоча на тлі застосування азитроміцину та гідроксихлорохіну збільшувався на 72%, однак при цьому не зафіксовано жодного епізоду шлуночкової аритмії [15]. У нашому дослідженні продемонструвало подовження інтервалу QT (середнього і коригованого) та збільшення його варіабельності в усіх трьох дослідних групах. Більше того, особи з поєднаним перебігом ІХС та COVID-19 мали найбільш істотні зміни цих показників порівняно зі значеннями у групах з «ізолюваним» перебігом обох нозологій. Водночас частота призначення азитроміцину у 2-й і 3-й групах була зіставною, при цьому жоден з пацієнтів не приймав гідроксихлорохін.

Нами встановлено, що у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 істотно пору-

шується функціональний стан тромбоцитарного гемостазу: підвищується ступінь, швидкість і час спонтанної агрегації тромбоцитів. При цьому знижувався ступінь, швидкість і час агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, відносно ристоміцинової активації – була виявлена тенденція до зниження. Слід відмітити зменшення швидкості агрегації при індукції арахідоновою кислотою і АДФ. Ступінь агрегації був більшим при використанні колагену і ристоміцину. Час агрегації був меншим при індукції адреналіном. До того ж, параметри ВСР разом з характеристиками дисперсії інтервалу QT, корелювали з цілою низкою показників тромбоцитарного гемостазу, що характеризують динамічні механізми регуляції функціонального стану системи гемостазу. Ступінь спонтанної агрегації та агрегації, індукованої АДФ, у пацієнтів з ІХС, інфікованих SARS-CoV-2, прямо впливала на показники ВСР, що характеризували активність ПНС.

Швидкість спонтанної агрегації, а також агрегації, індукованої адреналіном і колагеном, зворотно корелювали з показниками ВСР, що відображали активність СНС, і мали прямі зв'язки з ПНС. Час агрегації, індукованої колагеном, мав прямі зв'язки з СНС. Адреналініндукована агрегація була пов'язана з інтегральними показниками ВНС, а також з ПНС. Зворотні зв'язки відмічено з агрегацією тромбоцитів, індукованою ристоміцином, із показниками ВСР, що відображають стан ПНС. Виявлено зворотну залежність стандартного відхилення варіабельності інтервалу QT та коефіцієнта варіації QT зі ступенем агрегації, індукованої ристоміцином, і пряму – з адреналіном. Час спонтанної агрегації, а також індукованої АДФ і колагеном, прямо корелював з модою QT і СерQT. Стосовно стандартного відхилення та коефіцієнта варіації інтервалу QT відмічено зворотну залежність з часом спонтанної агрегації, агрегації, індукованої колагеном, арахідоновою кислотою та ристоміцином. Швидкість агрегації не впливала на дисперсію QT.

Зважаючи на зв'язки порушень вегетативної регуляції серцевого ритму та електричної альтернації міокарда з підвищеним ризиком виникнення життєво загрозливих шлуночкових аритмій, а також отримані за час пандемії дані, додаткове врахування характеристик автономної дисфункції є доцільним у системі curaції хворих з ІХС та супутньою коронавірусною хворобою. Це стосується як гострого періоду, так і віддаленого етапу спостереження після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Встановлено, що вона може вражати ретикулярну формацію стовбурових структур і здатна змінювати функції мозкових центрів з наступним збільшенням центральних симпатичних потенціалів. Це може погіршувати автономну регуляцію серця і, відповідно, стан реології крові і тромбоцитарного гемостазу [21, 22]. SARS-CoV-2 може інфікувати та руйнувати, через токсинопосередковану або імунну дію, позасерцеві постгангліонарні нейрони симпатичної нервової системи, що сприяє додатковому посиленню симпатичного впливу на систему гемостазу. Але зараз немає достатньо обґрунтованих даних, які б чітко пояснили цей механізм [20–24]. Також наявні дані дають нам нові уявлення про вплив SARS-CoV-2 на структурні та функціональні аспекти тромбоцитарного гемостазу [21–25], це ставить додаткові питання щодо змін у спонтанній агрегації, а також агрегацій, індукованої адреналіном, АДФ, колагеном, арахідоновою кислотою й ристоміцином, та їх комплексної оцінки при лікуванні пацієнтів з COVID-19, у тому числі з ІХС.

Ці питання можуть бути, принаймні, частково, вирішені завдяки використанню інноваційних технологій, зокрема ЛА для оцінки функціонального стану тромбоцитарного гемостазу [26–27].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігався широкий спектр порушень

функціонального стану тромбоцитарного гемостазу, зокрема підвищення ступеня і швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів, а також їх зниження при агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном.

2. Профіль ІХС у поєднанні з COVID-19, на відміну від «ізолюваного» перебігу обох станів, характеризувався зниженням швидкості агрегації при індукції арахідоновою кислотою і АДФ. Ступінь агрегації був більшим при використанні колагену і ристоміцину, час агрегації був меншим при індукції адреналіном.

3. Пацієнти з хронічною ІХС, зокрема при її поєднанні з COVID-19, демонстрували ознаки дисфункції вегетативної нервової системи, а саме зниження загальної ВСР (за показниками SDNN, SDANN та SDNNi) і послаблення активності парасимпатичної ланки ВНС (за показниками rMSSD, pNN50 та HF). Виявлені зміни вегетативної регуляції серця були найвираженішими при асоціації ІХС та COVID-19 за такими показниками ВСР, як SDNN та pNN50.

4. Тривалість та варіабельність інтервалу QT збільшувалася при хронічній ІХС та при COVID-19, особливо при їх поєднанні.

5. Час агрегації, індукованої колагеном, має прямий зв'язок із СНС. Існують зворотні залежності між швидкістю спонтанної агрегації, індукованої адреналіном і колагеном, та показниками СНС. Прямий зв'язок спостерігається між ступенем спонтанної агрегації, індукованої АДФ, і швидкістю агрегації, індукованої адреналіном і колагеном, з ПНС. Час агрегації, індукованої адреналіном, прямо пов'язаний із інтегральними показниками ВНС і ПНС. Зворотні зв'язки з ПНС виявлено з часом агрегації тромбоцитів, індукованих ристоміцином.

6. Відмічено зворотні зв'язки дисперсії інтервалу QT (стандартне відхилення та коефіцієнт варіації) з агрегацією, індукованою ристоміцином і адреналіном. Час спонтанної агрегації та індукованої АДФ і колагеном прямо корелював з модою та середнім QT.

Стандартне відхилення та коефіцієнт варіації QT зворотно впливали на час спонтанної агрегації, індукованої колагеном, арахідоновою кислотою і ристоміцином. Швидкість агрегації не впливала на дисперсію QT.

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

V.Z. Netiazhenko^{1,3}, S.E. Mostovyi^{1,2}, K.O. Mikhalev³

IMPACT OF COVID-19 ON MICROCIRCULATION AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv;*

²*SE «Medbud», Kyiv;*

³*State Scientific Institution «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine» of the State Administration of Affairs, Kyiv;*
e-mail: semostowoy@ukr.net

In order to prevent complications of coronavirus disease COVID-19 (impaired platelet hemostasis, endothelial function, heart rate variability and QT interval, which increase the risk of thromboembolic complications and cardiovascular mortality), it is promising to study the relationship between heart rate variability and platelet hemostasis in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19. The aim of the study was to investigate the effect of COVID-19 on the interdependence of changes in platelet hemostasis and heart rate variability in patients with CHD. The clinical and instrumental results of 102 patients were analyzed, who were divided into 3 groups: group 1 - coronary heart disease (CHD) without COVID-19 (n = 32); group 2 - CHD in combination with COVID-19 (n = 35); group 3 - COVID-19 without CHD (n = 35). The control group included 30 conditionally healthy individuals. In the group of CHD + COVID-19, changes in platelet hemostasis were determined by laser aggregometry by the turbidimetric method according to Born and analysis of light transmission fluctuations (to assess the average size of aggregates) with an assessment of spontaneous and induced aggregation: adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), epinephrine, collagen, ristomycin. Aggregation parameters were recorded on a BIOLA LA230-2 analyzer using the AGGR program. According to the results of the study, an aggregogram was obtained with the following parameters: according to the curve. In patients with coronary

heart disease with concomitant COVID-19, a wide range of disorders of the functional state of platelet hemostasis was observed, in particular, an increase in the degree, rate and time of spontaneous platelet aggregation, as well as a decrease in the degree, rate and time of platelet aggregation induced by epinephrine. At the same time, the profile of the course of CHD in combination with COVID-19, in contrast to the “isolated” course of both conditions, was characterized by a predominance of a decrease in the rate of aggregation during induction with arachidonic acid and ADP in patients of group 2. The degree of aggregation was greater in group 2 when using collagen and ristomycin. The aggregation time was shorter when using an adrenaline inducer in group 2. Patients with chronic coronary artery disease, in particular in its combination with COVID-19, showed signs of autonomic nervous system dysfunction, namely a decrease in overall HRV (by SDNN, SDANN and SDNNi) and a decrease in the activity of the parasympathetic nervous system (by rMSSD, pNN50 and HF). The detected changes in the autonomic regulation of the heart were most pronounced among patients with associated coronary artery disease and COVID-19 in terms of HRV parameters such as SDNN and pNN50. Increases in QT interval duration and variability recorded in patients with chronic coronary artery disease and COVID-19 were most pronounced in the combination of the two nosologies and the collagen-induced aggregation time had a direct correlation with HF. There are inverse relationships between the rate of spontaneous aggregation induced by adrenaline and collagen on the one hand and the indicators characterizing the sympathetic link of the ANS on the other. A direct correlation was observed between the degree of spontaneous aggregation and ADP-induced aggregation and between the rate of spontaneous aggregation induced by adrenaline and collagen and the parasympathetic part of the ANS. The aggregation time induced by epinephrine was directly related to the integral indices of the ANS and PNS. Inverse relationships with the ANS were observed with the time of platelet aggregation induced by ristomycin. Regarding the variability of the QT interval, inverse relationships with neurogenic, myogenic and respiratory fluxmotions were observed. The standard deviation and coefficient of variation of QT were inversely related to the degree of aggregation induced by ristomycin and directly to epinephrine. The time of spontaneous aggregation, as well as that induced by ADP and collagen, was directly correlated with the QT mode and mean QT. The standard deviation and coefficient of variation of the QT interval inversely affected the time of spontaneous aggregation induced by collagen, AK and ristomycin. The rate of aggregation did not affect the variability of the QT interval. Given the established relationships of HRV parameters and QT interval variability with indicators of the functional state of platelet hemostasis, additional consideration of the characteristics of autonomic dysfunction, as well as prolongation of the QT interval with increased variability, is appropriate in the system of management of patients with coronary artery disease and concomitant coronavirus disease. There is a need for widespread use of noninvasive methods of assessing the state of the microcirculatory system and

assessing platelet hemostasis in the management of patients with coronary artery disease suffering from COVID-19. Patients with chronic coronary artery disease and concomitant COVID-19, along with platelet hemostasis dysfunction, showed signs of autonomic dysregulation and increased QT interval duration and variability. Additional consideration of the characteristics of platelet hemostasis function, heart rate variability and QT interval is advisable in the management of such patients.

Key words: chronic coronary heart disease; COVID-19; heart rate variability; QT interval variability; platelet hemostasis dysfunction; laser aggregometry.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-33.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120-8.
3. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562-72.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618.
5. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovascul Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003-8.
6. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemostas.* 2020; 120(12): 1642-53.
7. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T. coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: A microvascular focus. *Thromb Haemostas.* 2020; 120(12): 1668-79.
8. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327-31.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Chaolin Huang. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
10. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94:2850-5.
11. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasiv Electrocardiol.* 2005;10(1): 88-101.
12. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: A hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(3): 247-53.

13. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart rate variability as a possible predictive marker for acute inflammatory response in COVID-19 patients. *Military Med.* 2020;186(1-2): 34-8.
14. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194: 927-9.
15. Wang Y, Andrews M, Yang Y, Lang S, Jin JW, Cameron-Vendrig A, et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: old topic with new mechanisms. *Cardiovascul Hematol Dis Drug Targ.* 2012;12(2):126-32.
16. Yougbaré I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, et al. Maternal anti-platelet β_3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J Clin Investigat.* 2015;125(4):1545-56.
17. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *From the Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021 Mar 12;32(3):247-53.
18. Minguito-Carazo C, Echarte-Morales J, Benito-González T, Del Castillo-García S, Rodríguez-Santamarta M, Sánchez-Muñoz E, et al. QT interval monitoring with handheld heart rhythm ECG device in COVID-19 patients. *Global Heart.* 2021; 16(1):42.
19. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Sabaté-Rotes A, Soriano-Arandes A, Gran F, Rosés-Noguer F.. QTc interval prolongation in patients infected with SARS-CoV-2 and treated with antiviral drugs. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022 Mar;96(3):213-20.
20. Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels.* 2023; 38(3):381-93.
21. Cozzolino D, Romano C, Sardu C, Nevola R, Umamo GR, Rinaldi L, et al. Long-term prognosis among COVID-19 patients: The predictive role played by hyperinflammation and arrhythmic disorders in fatal outcome. *J Clin Med.* 2023;12(17).
22. Baumert M, Porta A, Vos MA, Malik M, Couderc JP, Laguna P, et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. *Europace.* 2016 Jun;18(6):925-44.
23. Qu Z, Weiss JN.. Cardiac alternans: From bedside to bench and back. *Circ Res.* 2023 Jan;132:127-49.
24. Varney JA, Dong VS, Tsao T, Sabir MS, Rivera AT, Ghula S., et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *J Cardiol.* 2022; Apr. 79(4):468-75.
25. Changal KH, Paternite D, Mack S, Veria S, Bashir R, Patel M, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. *BMC Cardiovascul Dis.* 2021 Mar 30; 21(1):158.
26. Singh S, Meher N, Mohammed A, Razab MKAA, Bhaskar LVKS, and Nawi NM. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2. *Medicine (Baltimore).* 2023 Feb 3; 102(5): e30284.
27. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Ćordić S, Hajdarević A, Kudić N. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed.* 2023 Feb 1;23(1):37-52.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.08.2024*