

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(04\)/NM068-6777](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(04)/NM068-6777)
УДК 616.127-005.4:578.834]-036.8

Нетяженко В. З.^{1,3}, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1; головний наук. співробітник наукового відділу внутрішньої медицини, чл.-кор. НАМН України, <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

Мостовий С. Є.^{1,2}, канд. мед. наук, докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1; лікар-кардіолог, <https://orcid.org/0000-0002-8783-3819>

Гурьянов В. Г.¹, канд. фіз.-мат. наук, доцент, доцент кафедри менеджменту охорони здоров'я, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

³ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Зв'язок показників мікроциркуляції з летальністю у хворих з ішемічною хворобою серця при поєднанні з COVID-19

Резюме

Мета – дослідити зв'язок показників мікроциркуляції з летальними випадками у хворих з ішемічною хворобою серця та COVID-19.

Матеріали та методи. Із січня 2020 по грудень 2022 року на клінічних базах НМУ імені О. О. Богомольця обстежено 79 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) без COVID-19, 127 пацієнтів з ІХС та COVID-19, а також 180 пацієнтів з COVID-19 без ІХС. Контрольна група складалася з 37 здорових добровольців.

Цифрову капіляроскопію (ЦК) проводили для оцінювання калібру (КА – артеріальної частини, КВ – венозної частини капіляра, мкм) та довжини капілярів (ДА – довжина артеріальної частини капіляра, ДВ – довжина венозної частини капіляра, мкм), а також швидкості руху еритроцитів (ША – швидкість кровотоку в артеріальній частині капіляра, ШВ – швидкість кровотоку у венозній частині капіляра, мкм/с). Лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ) використовували для вимірювання показника мікроциркуляції та резерву капілярного кровотоку (РКК1, %). Також проводили вейвлет-аналіз базального сигналу ЛДФ і вимірювали максимальні амплітуди флаксмоцій: ендотеліальні, нейрогенні, міогенні, дихальні, серцеві. У всіх пацієнтів проводили транскраніальний доплерографічний моніторинг для виявлення мікроемболічних сигналів.

Результати. Найбільше ураження мікроциркуляторного русла спостерігалось у пацієнтів з ІХС та COVID-19. Ризик смерті становив 6,3 % у пацієнтів з ІХС, 22 % у поєднанні з COVID-19 та 6,1 % у пацієнтів з COVID-19. За даними ЛДФ, ризик смерті збільшується при певних значеннях амплітуд флаксмоцій, а за даними ЦК – при зменшенні калібру капілярів і швидкості кровотоку.

Запропоновано індекс оцінювання ризику смерті для хворих із ІХС та хворих із COVID-19.

Висновки. У пацієнтів з ІХС та COVID-19 виявлено погіршення регуляції мікроциркуляції, зниження швидкості руху еритроцитів та збільшення мікроемболічних сигналів. Запропоновано використовувати індекс оцінювання ризику летального випадку у пацієнтів з COVID-19.

Ключові слова: індекс оцінювання ризику летального випадку, предиктори летальності, мікросудинний кровотік, лазерна доплерівська флоуметрія, цифрова капіляроскопія, транскраніальний доплерівський моніторинг, мікроемболічні сигнали.

Згідно зі звітом ВООЗ, від перших випадків COVID-19 у листопаді 2019 року до березня 2023 року у світі було підтверджено приблизно 759 млн ви-

падків інфікування SARS-CoV-2 та 6,9 млн смертей від COVID-19 [1].

Коронавірус SARS-CoV-2, збудник COVID-19, належить до сімейства коронавірусів, які є одними з основних причин гострих респіраторних інфекцій, що спричиняє важке респіраторне захворювання, з тяжкими ускладненнями й стало серйозною загрозою для здоров'я людства [2].

Клінічні прояви COVID-19 можуть варіюватися від легких симптомів, таких як кашель, лихоманка та втрата нюху, до важких ускладнень, включаючи дихальну недостатність, тромбоемболію та гостре ураження нирок [3]. При COVID-19 відзначається мікроциркуляторна дисфункція. За даними Tylishchak (2023) [4], відзначено виражене ремоделювання капілярного русла (поява кущистих капілярів, розгалужених форм, мікротромбозів, відкладення гемосидерину) у хворих на COVID-19 у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Хоча за даними Doncheva-Dilova et al. (2023) [5] порушення мікроциркуляції при COVID-19 чітко доведено, але воно не має специфічної картини. Ми не виявили робіт, які б досліджували порушення мікроциркуляції у хворих на COVID-19 у поєднанні з хронічною ІХС.

Особливо складні випадки спостерігаються у пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця (ІХС), яка є одним із основних факторів ризику розвитку важких форм COVID-19. ІХС є серйозною медичною проблемою, що викликає приблизно третину всіх смертей у світі. За прогнозами найнебезпечніша форма ІХС – гострий коронарний синдром – може стати ще поширенішою в майбутньому [6]. Ця ситуація робить ІХС однією з найбільших загроз для здоров'я населення у XXI ст. У дослідженні Szarapak et al. [7] показали, що пацієнти з ІХС, які заразилися COVID-19, мають підвищений ризик розвитку ускладнень і потребують ретельного моніторингу. Інше дослідження, проведене Ganatra et al. [8], наголошало на важливості контролю серцево-судинних показників у пацієнтів з COVID-19, зокрема тих, хто має ІХС, для зниження смертності. Зважаючи на те що ІХС є серйозною загрозою для здоров'я, особливо у контексті пандемії, критично важливо оцінити, як COVID-19 впливає на перебіг цього захворювання.

У зв'язку з високою поширеністю ІХС і тим, що вона є суттєвим фактором ризику для розвитку важких форм COVID-19, важливо забезпечити ранню діагностику та адекватне лікування цього захворювання. Враховуючи значний вплив ІХС на перебіг COVID-19, виникає необхідність у більш глибокому вивченні патофізіологічних механізмів порушення регуляції системи мікроциркуляції, які дозволять визначити своєчасний прогноз летальних випадків серед хворих, що і стало основною мотивацією для проведення цього дослідження.

Мета – дослідити зв'язок показників мікроциркуляції з летальними випадками у хворих з ішемічною хворобою серця та COVID-19.

Матеріали та методи. У період із січня 2020 по грудень 2022 року проведено обстеження 79 хворих з ІХС, без ознак COVID-19, а також 127 хворих з хронічною ІХС у поєднанні з COVID-19, 180 пацієнтів з COVID-19 без ІХС на клінічних базах Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: Київської міської

клінічної лікарні № 18 та медичного центру «Медбуд». Як контрольну групу було обстежено 37 умовно здорових невакцинованих волонтерів без ознак ІХС і з негативним ПЛР-тестом на COVID-19.

Інформовану згоду підписали всі пацієнти, які брали участь у дослідженні. Верифікацію COVID-19 здійснювали шляхом виявлення РНК SARS-CoV-2 у зразках з верхніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Наявність і ступінь тяжкості COVID-19-асоційованого ураження легень оцінювали за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії. Критерії включення: хронічна ішемічна хвороба серця з раніше документованим інфарктом міокарда, архівні дані про анатомічно значущі ураження вінцевих артерій за результатами коронароангіографії, зокрема з проведенням перкутанних коронарних втручань, а також у пацієнтів з проведеним в анамнезі позитивним стрес-ехокардіографічним тестом з добутамином.

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда; окремі фонові порушення серцевого ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, часта передсердна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія градації 2 і вище за класифікацією Lown – Wolf); анамнестичні дані про тяжкі та/або декомпенсовані коморбідні стани; злоякісні новоутворення; гострі кровотечі; стан після протезування клапанів серця; синдром обструктивного апное під час сну, вакцинування від COVID-19, відсутність підписаної поінформованої згоди [9].

У 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 цукровий діабет 2-го типу, у 32 (40 %) – перенесений інфаркт міокарда, стентування виконано у 12 (15 %), аорто-коронарне шунтування – у 8 (10 %), хронічна хвороба нирок – у 12 (15 %), аневризма аорти виявлена у 4 пацієнтів (5 %).

У другу групу (ІХС у поєднанні з 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 %). Цукровий діабет виявлено у 28 пацієнтів (22 %), а інфаркт міокарда перенесли 40 осіб (32 %). Стентування або аорто-коронарне шунтування проведено 27 (22 %) пацієнтам. За результатами комп'ютерної томографії, ураження легень розподілилось таким чином: до 50 % – у 44 осіб (35 %), від 50 до 75 % – у 76 (60 %), понад 75 % – у 7 осіб (5 %).

Третя група (COVID-19) складалася зі 180 пацієнтів, медіанний вік яких становив 44 роки, міжквартильний інтервал (34–53 роки). У цій групі було 83 жінки (46,1 %). Цукровий діабет 2-го типу діагностовано у 7 осіб (4 %). За даними комп'ютерної томографії, ураження легень виявлено таким чином: до 50 % – у 100 пацієнтів (55 %), від 50 до 75 % – у 59 (33 %), по-

над 75 % – у 21 пацієнта (12 %). Діагноз ІХС підтверджували за допомогою проведення коронарографії, проби з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія), стрес-ехокардіографії з добутаміном [9].

У 1-й групі (n = 79) було виявлено 32 інфаркти міокарда (40,5 %), ІХС діагностовано за допомогою коронарографії у 12 пацієнтів (15 %), у 25 пацієнтів (32 %) – за допомогою велоергометрії, а в 10 (12,5 %) – за допомогою стрес-ехокардіографії.

У 2-й групі (n = 127) було проведено 21 (17 %) коронарографію, у 40 пацієнтів (31,5 %) відзначено перенесений інфаркт міокарда, у 56 (44 %) ІХС підтверджено стрес-тестом (велоергометрія) і в 10 (8 %) верифіковано за допомогою стрес-ехокардіографії з добутаміном.

Група контролю складалася з 37 пацієнтів, медіанний вік яких становив 41 рік, міжквартильний інтервал (37–44 роки). У цій групі було 12 жінок (32,4 %).

Цифрову капіляроскопію (ЦК) проводили за допомогою цифрового біомікроскопа Dino-Lite зі спеціальним програмним забезпеченням для аналізу зображень (ТОВ «ТОК Електронікс» у співпраці з ТОВ «Мікропоток», Швеція), згідно зі стандартизованими процедурами [5,10,11].

Після нанесення кедрової олії досліджували вказівний палець правої руки (епоніхію). Інші пальці (крім великих пальців) також досліджували білатерально, за необхідності. Оцінювали такі статичні параметри: щільність капілярів на 1 мм², калібр артеріальної та венозної частин капілярної петлі (КА та КВ відповідно); довжину артеріальної (ДА) та венозної (ДВ) частин капілярного русла. Крім того, оцінювали динамічні параметри, а саме: швидкість кровотоку в артеріальній та венозній частинах капілярного русла (ША і ШВ, відповідно).

Лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ) – оптичний метод оцінювання системи мікроциркуляції, що базується на принципі доплерографії [12], виконується за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра, відповідно до наявних принципів та рекомендацій [12]. Лазерний зонд накладали на шкіру передпліччя з боку лівого розгинача (по серединній лінії, на 3–4 см вище основи шилоподібного відростка, перпендикулярно до поверхні шкіри), де, як відомо, відсутні артеріо-венозні анастомози, і сигнал ЛДФ реєстрували протягом 10 хвилин.

На першому етапі вимірювали параметри, що характеризують середній базальний шкірний мікросудинний кровотік: показник мікроциркуляції (ПМ); в перфузійних одиницях [п.о.]; стандартне відхилення ПМ (SD; п.о.); коефіцієнт варіації лінійної швидкості кровотоку (КВ; %), що розраховується як відношення $(\text{ПМ}/\text{SD}) \times 100 \%$.

На другому етапі проводили вейвлет-аналіз базального сигналу ЛДФ і вимірювали (максимальну)

амплітуду коливань кровотоку в різних частотних діапазонах, що відображає низку механізмів, пов'язаних з регуляцією мікроциркуляторного кровотоку, а саме: коливання ендотелію – максимальну амплітуду ендотеліальних флаксмоцій (АЕФ) (0,005–0,021 Гц), що представляють ендотеліальну активність, як щодо оксиду азоту (NO) залежного, так і незалежних шляхів регуляції судинного тону; нейрогенні коливання – максимальну амплітуду нейрогенних флаксмоцій (АНФ) (0,021–0,052 Гц), що відображають вплив нервової (симпатичної) іннервації на шкірний кровотік; міогенні коливання – амплітуду міогенних флаксмоцій (АМФ) (0,052–0,145 Гц), що відповідають (прекапілярній) активності гладких м'язів судин; дихальні – амплітуду дихальних флаксмоцій (АДФ) (0,145–0,6 Гц) та серцеві (пульсові) – максимальну амплітуду серцевих флаксмоцій (АСФ) (0,6–2 Гц) коливання, що відображають, відповідно, вплив макрогемодинаміки (частота серцевих скорочень, пульсова хвиля) та руху грудної клітки («дихальний насос») на мікросудинний кровотік. АЕФ, АНФ та АМФ характеризують активні механізми модуляції мікроциркуляторного потоку, тоді як АДФ і АСФ розглядаються як пасивні [12].

Після вимірювання базального мікроциркуляторного кровотоку, проводили оклюзійну функціональну пробу. На ліву руку накладали манжетку апарату для визначення тиску, з наступними етапами тестування: реєстрація базального кровотоку (протягом 1 хвилини); потім швидко надування пневматичної манжети до 200 мм рт. ст. (або на 50 мм рт. ст. вище значення систолічного артеріального тиску, вказаного учасником) і утримання протягом 3 хвилин; нарешті швидко відкриття фіксатора манжети з безперервною реєстрацією кровотоку протягом наступних 6 хвилин [12]. Після зняття манжети можна спостерігати короткий період підйому перфузії, що відображає максимальне наповнення мікроциркуляторного русла кров'ю, що називається «постоклюзійна реактивна гіперемія» (ПОРГ). ПОРГ загалом характеризує кровонаповнення всього мікроциркуляторного русла, будучи також загальноприйнятим показником кровонаповнення мікроциркуляторного русла, а також є загальноприйнятим параметром функції ендотелію, а саме ендотеліозалежних механізмів розслаблення мікросудин [12]. За результатами оклюзійних тестів ми вимірювали резерв капілярного кровотоку (РКК1) як відношення максимального потоку (в період ПОРГ) до базального кровотоку (у %). Вважалося, що нормальний показник РКК > 200 % [12].

Всім пацієнтам проводили 1-годинний двосторонній транскраніальний доплерівський моніторинг для виявлення мікроемболічних сигналів (МЕС) за допомогою портативного емболодетектора з порогом 7 дБ. Кровотік у середній мозковій артерії (сегмент М1) інсонували білатерально за допомогою

низькочастотного датчика (2–4 МГц) відповідно до стандартного протоколу [13]. Сума МЕС, отриманих білатерально на одного пацієнта, розглядалася як загальний показник МЕС.

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) [14,15].

Перевірку розподілу кількісних показників на нормальність проводили за критерієм Шапіро – Уїлка. Для представлення кількісних ознак розраховували (Me) та міжквартильний інтервал (Q_1 – Q_{III}). Для порівняння кількісних ознак застосовано непараметричний критерій Крускала – Уоліса, постеріорне порівняння здійснювали за критерієм Данна. Зв'язок між кількісними змінними визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ) [15].

Для проведення аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками було використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком випадку, було застосовано метод покрокового відкидання/включення змінних (Stepwise) [14,15]. Адекватність логістичних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою 2 моделі (AUC, Area under the ROC curve), розраховувався 95 % довірчий інтервал показника (95 % ДІ). Для кількісного оцінювання ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95 % ДІ.

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

Результати. Показники мікроциркуляції за даними ЛДФ і капіляроскопії та дані емболодетекції представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Параметри системи мікроциркуляції за даними емболодетекції, вейвлет-перетворення ЛДФ і цифрової капіляроскопії

Показник	1-а група ІХС, n = 79	2-а група ІХС і COVID-19, n = 127	3-я група COVID-19, n = 180	Контроль, n = 37	p
МЕС, сигналів за год	15 (14–20) ²³⁴	24 (20–31) ¹³⁴	20 (15–26) ¹²⁴	2 (1–2,2) ¹²³	< 0,001
РКК1, %.	173 ²⁴ (117,2–206,5)	144 ¹³⁴ (112–176,750)	169,5 ²⁴ (128,5–204)	264,3 ¹²³ (226,6–323,1)	< 0,001
АЕФ, п.о.	0,18 ³⁴ (0,14–0,20)	0,14 ³⁴ (0,11–0,17)	0,40 ¹² (0,32–0,42)	0,34 ¹² (0,31–0,38)	< 0,001
АНФ, п.о.	0,21 ³⁴ (0,2–0,25)	0,24 ³⁴ (0,22–0,26)	0,30 ¹² (0,25–0,35)	0,33 ¹² (0,29–0,37)	< 0,001
АМФ, п.о.	0,17 ²³⁴ (0,15–0,2)	0,27 ¹³⁴ (0,25–0,31)	0,34 ¹²⁴ (0,29–0,37)	0,47 ¹²³ (0,42–0,53)	< 0,001
АДФ, п.о.	0,21 ²³ (0,20–0,25)	0,41 ¹⁴ (0,31–0,51)	0,42 ¹⁴ (0,27–0,54)	0,15 ²³ (0,13–0,19)	< 0,001
АСФ, п.о.	0,23 (0,21–0,25) ³⁴	0,24 (0,19–0,29) ³⁴	0,3 (0,27–0,35) ¹²⁴	0,17 (0,15–0,19) ¹²³	< 0,001
КА, мкм	11,2 (10,5–12,5) ²³⁴	12,5 (11–13,2) ¹³	14 (12–15,3) ¹²⁴	12,5 (12–13,1) ¹³	< 0,001
КВ, мкм	13,7 (13–15) ²³⁴	15 (13–16) ¹³	16 (14–17) ¹²	15 (14,5–15,8) ¹	< 0,001
ДА, мкм	317 ⁴ (302,5–324,7)	320 ⁴ (257–353,5)	305 ⁴ (276,5–369)	397 ¹²³ (380,7–418,7)	< 0,001
ДВ, мкм	321 ⁴ (312,2–328)	331 ⁴ (270–359,5)	318 ⁴ (288–380)	430 ¹²³ (407,2–461)	< 0,001
ША, мкм/с	371 ²⁴ (352,2–391)	321 ¹³⁴ (302,5–368)	370 ²⁴ (308,5–428)	612 ¹²³ (580–643,2)	< 0,001
ШВ, мкм/с	278 ²³⁴ (268,2–299,5)	318 ¹³⁴ (284,5–358,7)	355 ¹²⁴ (293–419)	580 ¹²³ (547–617)	< 0,001
ПМ, п.о.	4,11 ³ (3,73–4,52)	4,11 ³ (3,24–4,72)	5,44 ¹²⁴ (3,8–6,75)	3,97 ³ (3,3–4,87)	< 0,001

Примітка. Указано медіану Me та міжквартильний інтервал (Q_1 – Q_{III}). Для порівняння використано критерій Крускала – Уолліса, постеріорні порівняння проводили за критерієм Данна:

¹ – відмінність від групи 1 статистично значуща, $p < 0,05$;

² – відмінність від групи 2 статистично значуща, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи 3 статистично значуща, $p < 0,05$;

⁴ – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$.

У хворих з ІХС кількість мікроемболічних сигналів була більшою, ніж у контролі, але меншою, ніж у хворих на COVID-19 з та без ІХС, найбільша кількість МЕС зафіксована в 2-й групі. За даними ЛДФ: РКК1 була найбільшою в контрольній групі, а найменшою в групі ІХС у поєднанні з COVID-19, водночас РКК1 у хворих з ІХС і в 3 групі достовірно не відрізнявся. АЕФ була найменшою в 2-й групі, найбільшою в 3-й групі, за рахунок найбільш вираженої ендотеліальної дисфункції при поєднанні ІХС із SARS-CoV-2. У хворих 1-ї групи АЕФ був меншою, ніж у хворих на COVID-19. АНФ була найменшою у хворих 1-ї групи, найбільшою в контролі, при цьому цей показник достовірно не відрізнявся між 3-ю групою і контролем, а також між 1-ю та 2-ю групами. АМФ була найменшою в 1-й групі, найбільшою в контролі. У 2-й групі АМФ була меншою, ніж у хворих на COVID-19. АДФ була найбільшою при COVID-19 у хворих 2-ї і 3-ї груп, найменше значення відмічено у здорових волонтерів. У 1-й групі АДФ була меншою, ніж у хворих на COVID-19. Амплітуда серцевих флаксоцій була найменшою в контролі, найбільшою у хворих на COVID-19. У 1-й і 2-й групах АСФ була практично однаковою, меншою ніж у хворих на COVID-19. Показник мікроциркуляції був найбільшим у 3-й групі за рахунок переважання гіперемічного типу мікроциркуляції в популяції хворих на COVID-19. У хворих з ІХС 1-ї та 2-ї груп ПМ був однаковим і не відрізнявся від контролю. За даними цифрової капіляроскопії калібр артеріальної частини капілярів був найменшим у хворих з ІХС 1-ї групи, найбільшим у хворих на COVID-19 3-ї групи. У 2-й групі КА не відрізнявся від контролю. Калібр венозної частини капіляра був най-

більшим у 3-й групі, в 1-й групі КВ був найменшим. У 2-й групі КВ не відрізнявся від контролю. Довжина артеріальної частини капіляра була найменшою в 3-й групі, найбільшою в групі контролю, між групами хворих не відзначено відмінностей. Довжина венозної частини капіляра була найменшою в 3-й групі, найбільшою в контролі. Між групами хворих, за показником ДВ, суттєвих відмінностей не було відмічено. Швидкість кровотоку в артеріальній частині капіляра була найбільшою в контрольній групі, найменші значення зареєстровані в 2-й групі. У 1-й і 3-й групах значення ША не відрізнялись. Швидкість кровотоку у венозній частині капілярів була найменшою в 2-й групі, найбільшою – в контролі. ШВ була більшою в 3-й групі порівняно з 1-ю і 2-ю групами. При порівнянні 1-ї і 2-ї груп ШВ була більшою в 1-й групі.

Для виявлення зв'язку між показниками для 1-ї, 2-ї та 3-ї груп пацієнтів було проведено кореляційний аналіз (таблиця 2).

Існує потужний зворотний кореляційний зв'язок між віком і АЕФ, а також слабкий зворотний між віком і АНФ, АМФ, АДФ, КА, ДА, КВ, ША, ШВ, що вказує на погіршення ендотеліальної функції та порушення регуляторних механізмів системи мікроциркуляції з віком.

Виявлена незначна залежність кількості МЕС від віку, а також зворотна від РКК1, АЕФ і ША.

У разі значного утворення мікроемболічних сигналів порушується синтез ацетилхоліну в ендотеліоцитах при проведенні оклюзивної проби і тому пост-оклюзійна реактивна гіперемія є недостатньою (менше 200 %), що проявляється клінічно, як застійно-ста-

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками ЛДФ і ЦК у групах 1, 2, 3

Змінні	Вік	МЕС	РКК1	АЕФ	АНФ	АМФ	АДФ	АСФ	КА	КВ	ДА	ДВ	ША	ШВ	ПМ
Вік	-	0,231	-0,177	-0,605	-0,347	-0,33	-0,13	-0,255	-0,342	-0,285	-	-	-0,216	-0,255	-0,175
МЕС	0,231	-	-0,351	-0,199	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,222	-	-
РКК1	-0,177	-0,351	-	0,273	-	-	0,116	0,13	-	-	0,103	-	0,289	0,214	-0,284
АЕФ	-0,605	-0,199	0,273	-	0,449	0,497	-	0,359	0,37	0,332	-	-	0,235	0,287	0,245
АНФ	-0,347	-	-	0,449	-	0,42	0,287	0,302	0,225	0,172	-	-	0,122	0,247	0,176
АМФ	-0,33	-	-	0,497	0,42	-	0,423	0,373	0,298	0,276	-	-	-	0,346	0,105
АДФ	-0,13	-	0,116	-	0,287	0,423	-	0,307	-	0,154	-	-	-	0,241	-
АСФ	-0,255	-	0,13	0,359	0,302	0,373	0,307	-	0,149	0,142	-	-	-	0,182	-
КА	-0,342	-	-	0,37	0,225	0,298	-	0,149	-	0,901	-	0,133	-	0,218	0,181
КВ	-0,285	-	-	0,332	0,172	0,276	0,154	0,142	0,901	-	0,104	0,149	-	0,221	0,169
ДА	-	-	0,103	-	-	-	-	-	-	0,104	-	0,966	0,136	0,126	0,151
ДВ	-	-	-	-	-	-	-	-	0,133	0,149	0,966	-	0,116	0,139	0,158
ША	-0,216	-0,222	0,289	0,235	0,122	-	-	-	-	-	0,136	0,116	-	0,848	-
ШВ	-0,255	-	0,214	0,287	0,247	0,346	0,241	0,182	0,218	0,221	0,126	0,139	0,848	-	-
ПМ	-0,175	-	-0,284	0,245	0,176	0,105	-	-	0,181	0,169	0,151	0,158	-	-	-

Примітка. Показник рангової кореляції Спірмена. Наведені показники, що статистично значущо ($p < 0,05$) відрізняються від 0.

зичний тип мікроциркуляції – характерний патерн для пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19.

РКК1 мав слабкий зв'язок з ДА, ША і ШВ, що показує вплив ендотеліальної функції на геометрію та швидкісні характеристики капілярного русла у хворих з ІХС та COVID-19.

РКК1 мав помірний кореляційний зв'язок з АЕФ та АСФ за рахунок безпосереднього впливу ПОРГ на продукцію NO системою L-аргінін-NO ендотеліоцитами мікроциркуляторного русла. РКК1 також мав слабкий зв'язок з максимальною амплітудою дихальних флаксмоцій, так як капіляри мають здатність регулювати свій діаметр, що впливає на загальний опір кровотоку. Якщо капіляри розширені (при ПОРГ), це може збільшити венозний відтік.

Амплітуда ендотеліальних флаксмоцій характеризувалася прямим кореляційним зв'язком з АНФ і АМФ, АСФ, а також слабким кореляційним зв'язком з калібром артеріальної та венозної частин капілярів і швидкістю кровотоку в них, що вказує на взаємозв'язок регуляції ендотеліальної функції з нейротонусом та міотонусом капілярів, що впливає на калібр венозної та артеріальної частин капілярних петель. Амплітуда

нейрогенних та міогенних флаксмоцій мала слабкий зв'язок з калібром артеріальної та венозної частин капілярів, а також зі швидкостями капілярного кровотоку в артеріальній та венозній частинах капілярів. Для швидкості капілярного кровотоку в артеріальній частині відзначено слабкий зв'язок з кількістю мікроемболічних сигналів. Для швидкості капілярного кровотоку у венозній частині – слабкий зв'язок практично з усіма параметрами вейвлет-перетворення і ЛДФ.

Ризик летального випадку у хворих з ІХС становив 6,3 % (95 % ДІ 2,1 % – 14,2 %), у хворих з ІХС і COVID-19 – 22 % (95 % ДІ 15,2–30,3 %), у хворих на COVID-19 – 6,1 % (95 % ДІ 3,1–10,7 %).

Для проведення аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії.

Однофакторний аналіз

Результати аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками в однофакторних моделях логістичної регресії наведено у таблиці 3.

Під час проведення однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику летального випадку зі статтю, наявністю ІХС, резервом капілярного кровотоку, АНФ,

Таблиця 3

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку для пацієнтів 3 груп

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)	Площа під кривою операційних характеристик, АUC (95 % ДІ)
Стать	ч ж	Референтний	–	–
Вік, роки	$-0,02 \pm 0,32$	0,955	–	–
Вік, роки	$0,024 \pm 0,011$	0,040	1,02 (1,00–1,05)	0,59 (0,54–0,64)
Наявність ІХС	Ні Так	Референтний	–	0,55 (0,50–0,60)
Наявність COVID-19	Ні Так	Референтний	–	0,62 (0,57–0,67)
МЕС, сигналів за год	$0,037 \pm 0,18$	0,037	1,04 (1,00–1,07)	0,60 (0,55–0,65)
РКК1, %	$-0,005 \pm 0,003$	0,108	–	0,57 (0,52–0,62)
АЕФ, п.о.	$-5,53 \pm 1,57$	< 0,001	0,004 (0,0002–0,086)	0,68 (0,63–0,73)
АНФ, п.о.	$0,40 \pm 1,78$	0,819	–	–
АМФ, п.о.	$-1,71 \pm 1,88$	0,365	–	–
АДФ, п.о.	$2,84 \pm 1,02$	0,005	17,1 (2,3–125)	0,64 (0,59–0,69)
АСФ, п.о.	$-0,42 \pm 1,98$	0,834	–	–
КА, мкм	$-0,21 \pm 0,08$	0,013	0,81 (0,69–0,96)	0,63 (0,57–0,67)
КВ, мкм	$-0,26 \pm 0,08$	0,002	0,77 (0,66–0,91)	0,65 (0,60–0,70)
ДА, мкм	$-0,003 \pm 0,002$	0,158	–	0,56 (0,51–0,61)
ДВ, мкм	$-0,003 \pm 0,002$	0,127	–	0,57 (0,52–0,62)
ША, мкм/с	$-0,005 \pm 0,002$	0,007	0,995 (0,99–1,00)	0,62 (0,57–0,67)
ШВ, мкм/с	$-0,004 \pm 0,002$	0,026	0,995 (0,99–1,00)	0,59 (0,54–0,64)
ПМ, п.о.	$-0,28 \pm 0,11$	0,011	0,75 (0,60–0,94)	0,62 (0,57–0,67)

АМФ, АСФ, довжиною артеріальної та венозної частини капілярів (площа під кривою операційних характеристик усіх зазначених однофакторних моделей логістичної регресії АUC не відрізняється від 0,5 при $p > 0,05$). У популяції обстежених хворих виявлено зв'язок летального випадку з віком: ВШ = 1,02 (95 % ДІ 1,00–1,05), наявністю COVID-19: ВШ = 2,93 (95 % ДІ 1,43–5,99), з МЕС: ВШ = 1,04 (95 % ДІ 1,00–1,07); з показниками ЛДФ: помірний зв'язок з амплітудою ендотеліальних флаксмоцій – ВШ = 0,004 (95 % ДІ 0,0002–0,086), з АДФ – ВШ = 17,1 (95 % ДІ 2,3–125), з показником мікроциркуляції – ВШ = 0,75 (95 % ДІ 0,60–0,94); з показниками цифрової капіляроскопії: калібром артеріальної частини капіляра ВШ = 0,81 (95 % ДІ 0,69–0,96), з калібром венозної частини капіляра ВШ = 0,77 (95 % ДІ 0,66–0,91), а також із швидкісними характеристиками в артеріальній (ША) ВШ = 0,995 (95 % ДІ 0,99–1,00) та венозній (ШВ) частині капілярів ВШ = 0,995 (95 % ДІ 0,99–1,00).

Під час аналізу показників мікроциркуляції за даними ЛДФ в однофакторній моделі логістичної регресії ризик летального випадку у хворих з ІХС, з COVID-19 та при їх поєднанні збільшується при значенні максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій менше 0,55 перфузійних одиниць, а також АДФ більше 0,28 п.о. За даними ЦК, калібр артеріальної частини менше 21 мкм і венозної частини капіляра менше 26 мкм, а також зниження швидкості менше 500 мкм/с в артеріальній частині і менше 400 мкм/с у венозній частині капіляра підвищують ризик летальності. Отримання цих значень при обстеженні хворих з ІХС у поєднанні з COVID-19 потребує своєчасної корекції антитромботичної терапії (низькомолекулярних гепаринів, або нових антикоагулянтів), призначення ендотеліопротективних засобів в оптимальних дозах (статици, бета-блокатори, інгібітори АПФ, сартани, блокатори кальцієвих каналів, аргініну, сулодексиду),

корекції гемодинамічних порушень, етіотропної терапії, кислотно-основного стану, застосування оксигено-терапії.

Для виділення набору факторних ознак, які пов'язані із ризиком летального випадку, було використано метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії. Відбір незалежних факторів ризику проведено за методом покрокового включення/виключення (критерій включення – $p < 0,1$, виключення – $p > 0,2$). Було виділено лише 6 факторних ознак: АНФ, КВ, ША, ПМ, ІХС, COVID-19.

Модель, побудована на вказаних ознаках, є адекватною ($\chi^2 = 37,5$ при 6 ступенях свободи, $p < 0,001$). У таблиці 4 наведено результати багатофакторного аналізу.

Таким чином, при стандартизації за іншими факторами виявлено зростання ризику летального випадку за наявності у пацієнта ІХС, ВШ = 4,12 (95 % ДІ 1,47–11,58) порівняно із відсутністю ІХС (при врахуванні впливу АНФ, КВ, ША, ПМ, COVID-19). Відзначено також зростання ризику летального випадку за наявності у пацієнта COVID-19, ВШ = 4,48 (95 % ДІ 1,71–11,75) порівняно із відсутністю COVID-19 (при врахуванні впливу АНФ, КВ, ША, ПМ, ІХС).

Індекс оцінювання ризику летального випадку (I), побудований на основі запропонованої моделі, може бути розрахований за формулою:

$$I = 4,81 + 4,68 \times X_1 - 0,22 \times X_2 - 0,0037 \times X_3 - 0,18 \times X_4 + 1,42 \times X_5 + 1,50 \times X_6,$$

де X_1 – рівень АНФ, X_2 – рівень КВ, X_3 – рівень ША, X_4 – рівень ПМ, X_5 для хворих з ІХС дорівнює 1 інакше 0, X_6 для хворих з COVID-19 дорівнює 1 інакше 0.

На рисунку 1 наведено криву операційних характеристик прогнозування ризику летального випадку за індексом I.

Площа під кривою операційних характеристик моделі АUC = 0,77 (95 % ДІ 0,72–0,81), що вказує на

Таблиця 4

Аналіз багатофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку для пацієнтів 3 груп

Незалежна факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)	Площа під кривою операційних характеристик, АUC (95 % ДІ)
Наявність ІХС	Ні	Референтний		0,77 (0,73–0,81)
	Так	0,007	4,12 (1,47–11,58)	
Наявність COVID-19	Ні	Референтний		
	Так	0,002	4,48 (1,71–11,75)	
АНФ, п.о.	4,68 ± 2,19	0,033	108 (1,47–7950)	
КВ, мкм	-0,22 ± 0,09	0,014	0,80 (0,67–0,95)	
ША, мкм/с	-0,004 ± 0,002	0,072	-	
ПМ, п.о.	-0,18 ± 0,12	0,131	-	

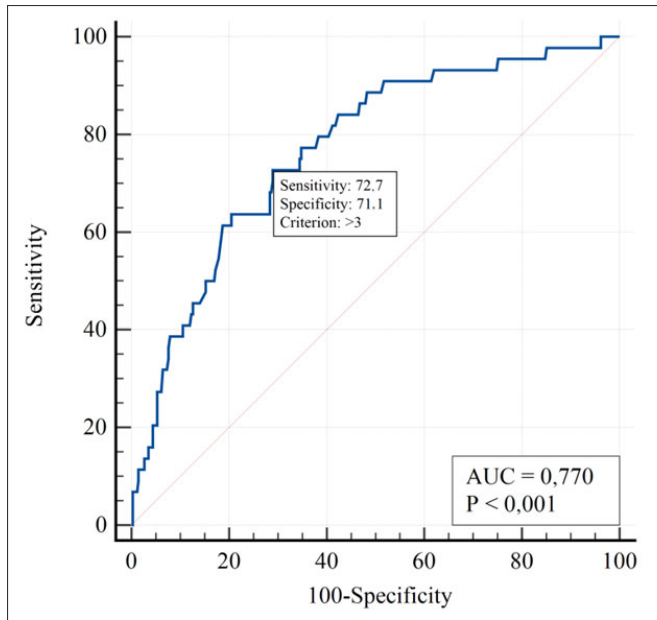


Рисунок 1. ROC-крива моделі прогнозування ризику летального випадку за індексом I. Критичний поріг обрано за Youden Index

наявність зв'язку ризику летального випадку з АНФ, КВ, ША, ПМ, ІХС, COVID-19. Під час вибору оптимального порогу прогнозування летального випадку критичне значення було обрано за Youden Index ($I_{\text{крит.}} > 3$). При обраному критичному порозі чутливість моделі становить 72,7 % (95 % ДІ 57,2–85,0), специфічність – 71,1 % (95 % ДІ 65,9–75,8).

Можна розрахувати пороги високого та низького ризиків летального випадку при використанні показників АНФ, КВ, ША, ПМ, ІХС, COVID-19 (таблиця 5).

Таблиця 5

Критичні пороги високого ризику летального випадку залежно від рівня I

Індекс	Ризик летального випадку для пацієнтів
< 0,6	Не було летального випадку – 0 %
> 4,4	Високий ризик летального випадку – > 50 %

Обговорення. Цифрова капіляроскопія і ЛДФ є простими методами діагностики, які забезпечують швидке оцінювання стану мікроциркуляції. Це має велике значення для раннього виявлення мікроциркуляторної дисфункції та лікування пацієнтів, уражених COVID-19. ЛДФ і ЦК з високою чутливістю відіграють важливу роль у діагностиці ендотеліальної дисфункції у хворих на COVID-19.

Наявні на сьогодні дані вказують про вплив SARS-CoV-2 на структурні та функціональні аспекти регуля-

ції системи мікроциркуляції [4,5,14], піднімаючи подальші питання щодо змін в активних і пасивних механізмів регуляції мікросудинного кровотоку та їх комплексного оцінювання в лікуванні хворих на COVID-19, у тому числі з хронічною ІХС. Ці питання можуть бути вирішені за умов використання лазерних технологій, зокрема ЛДФ, для неінвазивного оцінювання мікроциркуляторної перфузії, що дає змогу отримати цінні дані на додаток до цифрової капіляроскопії [4,5].

Отримані на сьогодні результати ЦК свідчать про ремоделювання мікроциркуляторного русла (розривлення капілярів, а також розширення, звуження або вкорочення ділянок капілярних петель) та функціональні зміни (падіння кровотоку в обох відділах петлі), що спостерігаються універсально по всьому спектру обстежених пацієнтів [2,11,18,19,20,21,22,23,24].

Зокрема, у пацієнтів з «ізолюваним» COVID-19 спостерігалось розширення та вкорочення артеріальної частини капілярної петлі, а також найменше сповільнення венозного кровотоку, що відповідає даним щодо впливу SARS-CoV-2 на капіляри [2,5,16,17,18,19,20,21]. Найповільніший рух еритроцитів в артеріальній частині капілярної петлі відзначався у хворих з ІХС із супутнім COVID-19. Для хворих з ІХС характерною ознакою було переважання спастичного типу мікроциркуляції за даними ЛДФ і ЦК: калібр артеріальної та венозної частин капілярів був найменшим, а також амплітуда нейрогенних та міогенних флаксмоцій були найнижчими, що вказує на підвищення нейротону та міотону в цій когорті хворих, що відповідає літературним даним [16].

Незважаючи на те що досліджувані групи контролю та хворих були порівняними за середнім значенням ПМ, ми спостерігали зниження варіабельності РКК1 в усіх групах, що свідчить про погіршення регуляції мікросудинного кровотоку, як при ІХС, COVID-19, так і при поєднанні ІХС з COVID-19 [12,18,19,20,21,22,23,24].

Вейвлет-аналіз виявив зниження АЕФ в 1-й і 2-й групах, що вказує на функціонально скомпрометований мікросудинний ендотелій у інфікованих пацієнтів з ІХС, а також інфекція SARS-CoV-2 накладається на вже наявну ендотеліальну дисфункцію. Це може викликати подальше її поглиблення в разі поєднання ІХС з COVID-19.

Водночас у пацієнтів з «ізолюваним» COVID-19 не було виявлено пригніченого значення АЕФ, порівняно з пацієнтами з контрольною групою та групою ІХС, що свідчить про більшу «пластичність» бар'єрної функції ендотелію та його вищу компенсаторну здатність пристосовуватися до порушення гомеостазу в менш обтяжених супутньою патологією хворих на COVID-19 [8,9].

У 3-й групі з COVID-19 без ІХС переважав гіперемічний тип мікроциркуляції, що пов'язано з особливою

патофізіологією інфекції SARS-CoV-2 [1,26]. Зокрема відомо, що інтерлейкін (ІЛ)-6 сприяє судинному ремоделюванню через збільшення трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ – опосередкованого матриксними металопротеїназами (2-го і 3-го типів), які порушують вазодилататорну функцію ендотелію, завдяки дестабілізації ендотеліального глікокаліксу. Внаслідок цього виникають прозапальні та прооксидантні стани, які чітко виражені при COVID-19, що асоціюються зі структурними змінами ендотеліального глікокаліксу та його пошкодженням прозапальними цитокінами (ІЛ-1 та ІЛ-6). Це викликає підвищення судинної проникності з подальшим переміщенням інтерстиціальної рідини та генералізованим набряком [21,22,23,24].

У хворих з ІХС із супутнім COVID-19 переважав «застійний» патерн мікроциркуляторної дисфункції. Ці дані вказують, що зсув у бік застійних або «застійно-стазичних» мікросудинних змін у хворих з ІХС із супутньою SARS-CoV-2 є наслідком драматичного адитивного ефекту, пов'язаного з активацією COVID-19 патомеханізмів судинного ремоделювання, а також накладанням коронавірусної інфекції на вже наявну ІХС-асоційовану ендотеліальну дисфункцію, та пошкодженням міокарда, що призводить до більш прогресуючого зниження скоротливості лівого шлуночка.

У цьому дослідженні ми пропонуємо предиктори ризику, визначені за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії, а також цифрової капіляроскопії, які можуть прогнозувати смертність у пацієнтів з COVID-19 з метою розробки стратифікації ризиків на момент госпіталізації та оптимального використання ресурсів при веденні тяжкохворих пацієнтів, без ІХС, а також хворих з хронічною ІХС в умовах обмежених можливостей. Ми виявили, що збільшення віку, більша кількість мікроемболічних сигналів, рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій менше 0,55 перфузійних одиниць, а також АДФ більше 0,28 п.о., калібр артеріальної частини капіляра менше 21 мкм і венозної частини капіляра менше 26 мкм, а також зниження швидкості кровотоку менше 500 мкм/с в артеріальній частині і менше 400 мкм/с у венозній частині капіляра асоціюються з несприятливими наслідками в нашій досліджуваній популяції. Це відповідає роботам інших авторів Qureshi et al. (2023) [25], Shi et al. (2021) [26].

Старший вік зазвичай асоціюється зі збільшенням кількості супутніх захворювань, таких як гіпертонія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця тощо [26]. Дослідження, проведене в США за участю понад пів мільйона госпіталізованих пацієнтів, підтвердило позитивну кореляцію між збільшенням кількості супутніх захворювань та ризиком розвитку важкого перебігу COVID-19, а отже, вищою ймовірністю смерті [27,28]. Крім того, повідомлялося, що старші вікові групи мають вищу тяжкість захворювання. Наш аналіз

також показав, що серед тих, хто не вижив, були особи старшої вікової групи порівняно з тими, хто вижив.

Накопичені дані свідчать про те, що інфікування COVID-19 з більшою ймовірністю відбувається у пацієнтів з попередніми захворюваннями, ніж у пацієнтів без попередніх захворювань [29]. Подібно до пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями та MERS [30], було виявлено, що попередні стани також справляють важливий вплив на прогноз у пацієнтів з COVID-19. Наш об'єднаний аналіз показав, що ризик смертності у пацієнтів з COVID-19 з будь-якою супутньою патологією був у 2,85 рази вищим, ніж у пацієнтів без супутніх захворювань. Пацієнти з хронічними захворюваннями нирок, цереброваскулярними, респіраторними, серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом або артеріальною гіпертензією мали приблизно у 8, 8, 4, 3, 2 та 2 рази вищі ризики смертності відповідно, ніж особи без цих станів. Враховуючи, що ці супутні захворювання є предикторами несприятливих наслідків, оптимальний контроль цих станів може бути корисним для лікування COVID-19.

Висновки. У хворих з ІХС із супутнім COVID-19 виявлено широкий спектр мікроциркуляторних порушень, зокрема погіршення активних ендотеліальних механізмів регуляції мікроциркуляторного русла, а також зниження швидкості руху еритроцитів в артеріальній і венозній частинах капіляра.

При ІХС у поєднанні з COVID-19 відмічено найбільшу кількість мікроемболічних сигналів.

У пацієнтів з COVID-19 виявлено предиктори летальності за даними ЛДФ і ЦК (вік, кількість мікроемболічних сигналів, рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій, а також амплітуди ди-хальних флаксмоцій, калібр і швидкість кровотоку в артеріальній частині і венозній частині капіляра.

Виявлено зростання ризику летального випадку за наявності у пацієнта ІХС, ВШ = 4,12 (95 % ДІ 1,47–11,58) при врахуванні впливу АНФ, КВ, ША, ПМ, COVID-19. Відзначено також зростання ризику летального випадку за наявності у пацієнта COVID-19, ВШ = 4,48 (95 % ДІ 1,71–11,75) при врахуванні впливу АНФ, КВ, ША, ПМ, ІХС.

Запропоновано використовувати індекс оцінювання ризику летального випадку для пацієнтів з COVID-19 з відповідною шкалою для широкого використання в клінічній практиці, площа під кривою операційних характеристик моделі AUC = 0,77 (95 % ДІ 0,72–0,81).

Існує потреба в методах неінвазивного оцінювання властивостей мікроциркуляторного русла та мікросудинної реактивності з метою визначення прогнозу перебігу COVID-19 у хворих з хронічною ІХС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Автори висловлюють подяку співробітникам ДУ «Національний науковий центр ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України», зокрема Ікоркіну М. Р. та Тітову Є. Ю., за їхню допомогу в проведенні дослідження.

Список використаних джерел**Reference**

- Kozłowski P, Leszczyńska A, Ciepela O. Long COVID Definition, Symptoms, Risk Factors, Epidemiology and Autoimmunity: A Narrative Review. *Am J Med Open*. 2024;11:100068. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.100068>
- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Lakhani HV, Pillai SS, Zehra M, Sharma I, Sodhi K. Systematic Review of Clinical Insights into Novel Coronavirus (CoVID-19) Pandemic: Persisting Challenges in U.S. Rural Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4279. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124279>
- Tylishchak ZR. [Peculiarities of endothelial dysfunction and capillary blood flow in patients with covid-19 coronavirus disease and concomitant type 2 diabetes mellitus]. *Bukovinian Medical Herald*. 2023;27(1):37-41. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.7>
- Doncheva-Dilova J, Boyadzhieva V, Stoilov N, Lambova S. Capillaroscopy in COVID-19. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023;31(2):41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57>
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Szarpak L, Mierzejewska M, Jurek J, Kochanowska A, Gasecka A, Truszewski Z, et al. Effect of Coronary Artery Disease on COVID-19-Prognosis and Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2022;11(2):221. <https://doi.org/10.3390/biology11020221>
- Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):350-355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.001>
- Netiazhenko VZ, Mostovyi SE, Safonova OM. [The Impact of COVID-19 upon Intracardiac Hemodynamics and Heart Rate Variability in Stable Coronary Artery Disease Patients]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2023;31(1):19-28. Ukrainian. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(01\)/NM009-1928](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(01)/NM009-1928)
- Lushchik UB, Novytskyi VV, Kolosova YuO. [Current capabilities of capillaroscopy]. Kyiv: Istyna; 2004. Ukrainian.
- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al.; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
- Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, Wårdell K, Anderson C, Fischer T, et al.; European Society of Contact Dermatitis Standardization Group. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermatitis*. 2002;46(3):129-140. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460301.x>
- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on Microembolus Detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998;29(3):725-729. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.725>
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2020.
- Güven G. Microcirculatory alterations in critically ill patients and the effect of venous congestion on kidney function [Doctoral Thesis]. Rotterdam: Erasmus University; 2024. p. 281-287.
- Saha M, Dremin V, Rafailov I, Dunaev A, Sokolovski S, Rafailov E. Wearable Laser Doppler Flowmetry Sensor: A Feasibility Study with Smoker and Non-Smoker Volunteers. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(12):201. <https://doi.org/10.3390/bios10120201>
- Mondini L, Confalonieri P, Pozzan R, Ruggero L, Trotta L, Lerda S, et al. Microvascular Alteration in COVID-19 Documented by Nailfold Capillaroscopy. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111905>
- Sabioni L, De Lorenzo A, Castro-Faria-Neto HC, Estado V, Tibirica E. Long-term assessment of systemic microcirculatory function and plasma cytokines after coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Braz J Infect Dis*. 2023;27(1):102719. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102719>
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
- Passi R, Brittan M, Baker AH. The role of the endothelium in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and pathogenesis. *Curr Opin Physiol*. 2023;34:100670. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2023.100670>
- Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects.

- Cytokine. 2023;169:156287. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156287>
23. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Ćordić S, Hajdarević A, Kudić N, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed*. 2023;23(1):37-52. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7762>
 24. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID-the elusive key to postinfection sequelae? *J Thromb Haemost*. 2023;21(8):2020-2031. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.04.039>
 25. Qureshi MA, Toori KU, Ahmed RM. Predictors of Mortality in COVID-19 patients: An observational study. *Pak J Med Sci*. 2023;39(1):241-247. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.1.6059>
 26. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>
 27. Muhammad R, Ogunti R, Ahmad B, Munawar M, Donaldson S, Sumon M, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Minority Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2022;9(1):335-345. <https://doi.org/10.1007/s40615-020-00961-x>
 28. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:E66. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210123>
 29. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
 30. Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58(8):686-689. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.686>

Association of Microcirculation Parameters with Mortality in Patients with Coronary Artery Disease Combined with COVID-19

Vasyl Z. Netiazhenko^{1,3}, Serhii E. Mostovyi^{1,2}, Vitalii G. Gurianov¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Medical center "Medbud", Kyiv, Ukraine

³State Institution of Science "Center of innovative healthcare technologies" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Abstract

The aim. To investigate the association of microcirculation parameters with deaths in patients with coronary artery disease and COVID-19.

Materials and methods. From January 2020 to December 2022, 79 patients with coronary artery disease (CAD) without COVID-19, 127 patients with CAD and COVID-19, and 180 patients with COVID-19 without CAD were examined at the clinical sites of the Bogomolets National Medical University. The control group consisted of 37 healthy volunteers.

Digital capillaroscopy (DC) was performed to assess the caliber and length of arterial and venous parts of the capillaries, as well as velocity of red blood cells therein. Laser Doppler flowmetry (LDF) was used to measure the microcirculation index and capillary blood flow reserve. Wavelet analysis of the basal LDF signal was also performed and the maximum amplitudes of fluxmotions were measured: endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory, and cardiac. All the patients underwent transcranial Doppler monitoring to detect microembolic signals.

Results. The greatest damage to the microcirculatory bed was observed in patients with CAD and COVID-19. The risk of death was 6.3% in patients with CAD, 22% in those with CAD combined with COVID-19, and 6.1% in patients with COVID-19. According to the LDF, the risk of death increases at certain values of flux amplitudes, and according to the DC, with a decrease in capillary caliber and blood flow velocity.

The index of mortality risk assessment was proposed with the consideration of amplitudes of neurogenic fluxmodes, caliber of venous part of the capillaries, velocity of red blood cells in arterial part of the capillaries, microcirculation index and presence of CAD and/or COVID-19.

Conclusions. In patients with CAD and COVID-19, deterioration of microcirculation regulation, decreased erythrocyte velocity and increased microembolic signals were found. It is proposed to use the index for assessing the risk of mortality in patients with COVID-19.

Keywords: mortality risk score, predictors of mortality, microvascular blood flow, laser Doppler flowmetry, digital capillaroscopy, transcranial Doppler monitoring, microembolic signals.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 06.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 26.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 26.12.2024