

Вплив варіабельності серцевого ритму на стан тромбоцитарного гемостазу за середнім розміром агрегатів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця у поєднанні з COVID-19

В.З. Нетяженко¹, С.Є. Мостовий^{1, 2}

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

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

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Для запобігання ускладненням коронавірусної інфекції (порушення тромбоцитарного гемостазу, варіабельності серцевого ритму та дисперсії інтервалу QT, які підвищують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень і фатальних аритмій) перспективним є вивчення взаємозв'язків показників варіабельності серцевого ритму та тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з коронавірусною хворобою (COVID-19).

МЕТА. Дослідження впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи тромбоцитарного гемостазу за середнім розміром агрегатів і варіабельності серцевого ритму у хворих на хронічну ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено обстеження 102 пацієнтів, розподілених на три групи: група 1 – ІХС без COVID-19 (n=32); група 2 – ІХС у поєднанні з COVID-19 (n=35); група 3 – COVID-19 без ІХС (n=35). До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових осіб. Зміни тромбоцитарного гемостазу досліджувалися за допомогою лазерної агрегатометрії методом Борна й аналізу середнього розміру агрегатів з оцінюванням спонтанної агрегації й агрегації, індукованої аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою, адреналіном, колагеном, ристоміцином. Показники варіабельності серцевого ритму та характеристики варіабельності інтервалу QT визначали за результатами 24-годинного моніторингу електрокардіограми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Час спонтанної агрегації був більшим у всіх хворих порівняно з контролем з найбільшими показниками в групах 2 і 3 (при COVID-19). При АДФ-агрегації контроль показав вищі результати. Швидкість агрегації на АДФ була найменшою в групі 2. Колаген-індукована агрегація була вищою при COVID-19. У всіх групах відзначено менші значення агрегації, індукованої адреналіном, з найнижчими показниками в групі 3. Час агрегації під адреналіном був найменшим у групі 2. Ристоміцин зумовив більшу агрегацію в контролі, але найменшу швидкість у групі 2, а час – у групі 1 (ІХС без COVID-19). При ІХС із COVID-19 спостерігалася зворотна залежність між парасимпатичною нервовою системою й агрегацією, індукованою адреналіном, а також між симпатикою й агрегацією з ристоміцином.

Ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, мав прямий зв'язок з корегованим інтервалом QT. Швидкість агрегації з АДФ мала зворотний зв'язок із середнім QT. Час агрегації тромбоцитів, активованої ристоміцином, мав зворотний зв'язок зі стандартним відхиленням QT(NN). Мода QT мала зворотний зв'язок зі ступенем агрегації з ристоміцином.

ВИСНОВКИ. При ІХС і COVID-19 порушується функція тромбоцитарного гемостазу, що підтверджується даними лазерної агрегатометрії. Виявлено автономну дисрегуляцію та збільшення тривалості інтервалу QT. Спостерігається складний характер взаємодій тромбоцитарного гемостазу з варіабельністю серцевого ритму. Урахування функції тромбоцитарного гемостазу, варіабельності серцевого ритму та дисперсії QT є важливим для лікування цієї когорти пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна ішемічна хвороба серця, COVID-19, варіабельність серцевого ритму, дисперсія інтервалу QT, агрегація тромбоцитів, показники лазерної агрегатометрії за середнім розміром агрегатів.

Influence of heart rate variability on platelet hemostasis by average aggregate size in patients with chronic coronary heart disease in combination with COVID-19

V.Z. Netiazhenko¹, S.Ye. Mostovyi^{1, 2}

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2. Medical Centre "Medbud", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. In order to prevent complications of coronavirus infection (platelet hemostasis disorders, heart rate variability and QT interval dispersion, which increase the risk of thromboembolic complications and fatal arrhythmias), it is promising to study the relationship between heart rate variability and platelet hemostasis in patients with coronary artery disease (CAD) in combination with coronavirus disease (COVID-19).

OBJECTIVE. The aim of the study was to investigate the impact of COVID-19 on the interdependence of changes in platelet hemostasis and heart rate variability in patients with CAD.

MATERIALS AND METHODS. We examined 102 patients divided into three groups: group 1 – CAD without COVID-19 (n=32); group 2 – CAD in combination with COVID-19 (n=35); group 3 – COVID-19 without CAD (n=35). The control group included 30 conditionally healthy individuals. Changes in platelet hemostasis were studied according to laser aggregometry by the Born method and analysis of the average size of aggregates with an assessment of spontaneous aggregation and aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid, epinephrine, collagen, ristomycin. Heart rate variability parameters and QT interval variability characteristics were determined by the results of 24-hour Holter electrocardiogram monitoring.

RESULTS AND DISCUSSION. The time for spontaneous aggregation was longer in all patients compared to the control group, with the highest values observed in groups 2 and 3 (with COVID-19). In ADP aggregation, the control group showed higher results. The rate of aggregation in ADP was lowest in group 2. Collagen-induced aggregation was higher in COVID-19 cases. All groups exhibited lower values of adrenaline-induced aggregation, with the lowest values in group 3. The time of aggregation under adrenaline was shortest in group 2. Ristocetin induced greater aggregation in the control group, but the lowest rate in group 2, and the shortest time in group 1 (CAD without COVID-19). In CAD with COVID-19, an inverse relationship was observed between the parasympathetic nervous system and adrenaline-induced aggregation, as well as between sympathetic activity and ristocetin-induced aggregation.

The degree of platelet aggregation induced by ADP had a direct correlation with the corrected QT interval. The rate of aggregation with ADP had an inverse correlation with the mean QT. The time of platelet aggregation activated by ristocetin had an inverse correlation with the standard deviation of QT(NN). The mode of QT had an inverse correlation with the degree of aggregation with ristocetin.

CONCLUSIONS. In CAD and COVID-19, platelet hemostatic function is impaired, as confirmed by laser aggregometry data. Autonomous dysregulation and prolonged QT interval have been identified. A complex interaction between platelet hemostasis and heart rate variability is observed. Considering platelet hemostatic function, heart rate variability, and QT dispersion is crucial for treating this cohort of patients.

KEY WORDS: chronic coronary heart disease, COVID-19, heart rate variability, QT interval variability, platelet aggregation, laser aggregometry parameters by average aggregate size.

Вступ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається серйозним викликом для сучасної медицини. Останніми роками захворювання найчастіше минає в легкій формі, але є значна кількість випадків з тяжким перебігом, що супроводжується розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, мікротромбоутворенням у судинах легень, нирок і серця, а також тромбозами глибоких вен і тромбоемболією легеневої артерії. Зміни в системі тромбоцитарного та плазмового гемостазу на тлі нової коронавірусної інфекції були докладно описані багатьма дослідниками й дістали назву «коагулопатія при COVID-19» [1-5]. Слід зазначити, що взаємозв'язок між активацією тромбоцитів і запаленням докладно описано за атеросклерозу [2-4],

а ефективність антиагрегантів пояснюється не тільки прямим інгібуванням тромбоцитів зі зниженням їхньої протромботичної активності, а й зменшенням кількості прозапальних медіаторів, які продукуються активованими тромбоцитами [5-9].

При інфікуванні SARS-CoV-2 механізми взаємодії вірусу з тромбоцитами досі залишаються недостатньо вивченими [9]. Крім ураження клітини шляхом зв'язування спайкового білка з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 типу, що експресується також і на тромбоцитах, вплив на експресію тромбоцитами таких рецепторів, як CD147, CD26, інтегринів, ендосомальних Toll-подібних рецепторів, лектинів С-типу 2 і 5, рецепторів комплементу 3а та 5а, хемокінових рецепторів типів 1, 1-2 та 1-4, Fc-γ-рецептора II, секреція

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

тромбоцитарних гранул на тромбоцитарно-нейтрофільному агрегаті й утворення нейтрофільних позаклітинних пасток можуть пояснити зв'язок SARS-CoV-2 з тромбоцитами та, як наслідок, появу інфекційного імунновоzapального атеротромбозу [7-11]. Патофізіологічні аспекти інфекції, зумовленої SARS-CoV-2, також недостатньо вивчені. Цей новий β -коронавірус спричиняє розвиток тромботичних ускладнень, особливо в пацієнтів із серцево-судинними хворобами та супутніми патологіями. Проблема залишається актуальною навіть після офіційного завершення пандемії. Вплив COVID-19 призводить до суттєвих змін на молекулярному рівні, що може спричинити ендотеліальну дисфункцію та порушення балансу в системах тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу й антикоагулянтної активності. Під час піку пандемії було встановлено, що вірус має тропність не лише до легених клітин, а й до інших органів, як-от серце, нирки та печінка, що погіршує стан пацієнтів зі вже наявними хронічними хворобами [4-8]. SARS-CoV-2 негативно впливає на функціонування тромбоцитарного гемостазу, зумовлюючи ушкодження ендотелію та мікротромбоз.

Пацієнти із серцево-судинними хворобами мають підвищений ризик ускладнень від COVID-19 і вищий рівень супутньої смертності. Дослідження патофізіологічних аспектів порушення функцій вегетативної нервової системи (ВНС) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які перенесли COVID-19, тривають. У таких хворих можуть зберігатися серцебиття та задишка під час незначних фізичних навантажень до року (постковідний синдром). Холтерівське моніторування електрокардіограми (ЕКГ) у цієї групи пацієнтів може виявити небезпечні порушення ритму та провідності, а також визначити розлади автономної регуляції.

Варіабельність серцевого ритму (BCP) є специфічним і неінвазивним показником для оцінювання симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Зазначено, що варіабельна частота серцевих скорочень (ЧСС), що відповідає метаболічним потребам організму, сприяє виживанню, тоді як знижена BCP асоціюється з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних подій і загальною смертністю.

Оскільки пацієнти з COVID-19 мають порушення регуляції ВНС, ми припустили, що COVID-19 може спричинити зміни в симпатичному та парасимпатичному сегментах автономної регуляції серця у хворих на ІХС під час гострої фази захворювання. Крім того, параметри BCP і дисперсії інтервалу QT у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19 іще не були оцінені. Також бракує досліджень, які вивчали би взаємозв'язок між показниками BCP, дисперсією інтервалу QT і станом тромбоцитарного гемостазу за середнім розміром агрегатів у хворих на ІХС у контексті коронавірусної інфекції.

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

Матеріали та методи

У проспективному дослідженні на базі Медичного центру «Медбуд» і Київської міської клінічної лікарні № 18 у період з березня 2020 по грудень 2022 року проаналізували лабораторні й інструментальні дані 102 пацієнтів.

Сформовано три групи: група 1 – ІХС без ознак COVID-19 (n=32); група 2 – ІХС у поєднанні з COVID-19 (n=35); група 3 – COVID-19 без ознак ІХС (n=35). До контрольної групи ввійшли 30 умовно здорових осіб. Обстеження пацієнтів і контрольної групи при включенні в дослідження передбачало проведення ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ і лазерної агрегатометрії.

За результатами 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ з використанням відповідного програмного забезпечення (ECGpro® Holter, фірма IMESC, Україна) оцінювали показники BCP і характеристики QT та його варіабельності: ЧСС – середньодобова; SDNN – стандартне відхилення величин усіх інтервалів NN упродовж 24-годинного моніторування ЕКГ (інтегральний показник BCP [10-12, 27]); SDANN – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх 5-хвилинних сегментах 24-годинного безперервного моніторування ЕКГ (інтегральний показник BCP [12-16, 27]); iSDNN – індекс SDNN (середнє значення стандартних відхилень величин усіх інтервалів NN для всіх 5-хвилинних сегментів 24-годинного безперервного моніторування ЕКГ – відображає активність симпатичної нервової системи (СНС) [12-16, 27]); rMSSD – корінь квадратний із середнього значення суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN (відображає активність парасимпатичного відділу ВНС [12-16]); pNN50 – відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс (відображає активність парасимпатичного відділу ВНС [12-16]); HF – потужність спектра в діапазоні високих частот (0,15-0,4 Гц) – відображає переважно активність парасимпатичного відділу ВНС [12-16]; LF – потужність спектра в діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц) – відображає активність симпатичного відділу ВНС [12-16, 27]; QTc – тривалість інтервалу QT, корегована за ЧСС; SDQT (NN) і SVQT (NN) – стандартне відхилення та коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT упродовж 24-годинного моніторування ЕКГ [12-16, 27].

Функціональний стан тромбоцитів досліджувався за допомогою лазерної агрегатометрії турбідиметричним методом Борна [17] й аналізу флуктуації світлопропускання (для визначення середнього розміру агрегатів) з оцінюванням спонтанної агрегації й агрегації, індукованої аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою (АК), адреналіном, колагеном, ристоміцином. В обстежуваних здійснювали забір 9 мл венозної крові в пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію відповідно до загальноприйнятої методики. Показники агрегації реєстрували на аналізаторі BIOALA230-2 з використанням програми AGGR. За результатами дослідження отримували агрегатограму з такими параметрами: за середнім розміром агрегатів визначали ступінь агрегації [BO], швидкість [BO/хв] та час [хв].

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми Statistica v. 14.0.0.1 (TIBCO Software Inc., США), для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро – Вілка (W), при правильному розподілі дані було представлено як середній показник і стандартне відхилення (M \pm SD), а також середній показник і середня похибка (M \pm SE). Порівняння центральних

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

тенденцій для двох незалежних вибірок здійснювали за допомогою критерію Вілкоксона. Множинні порівняння для трьох вибірок здійснювали на підставі рангового однофакторного аналізу Крускала – Волліса (за критерієм Данна). Вірогідними відмінностями вважалися ті, за яких значення р-критерію становило <0,05.

Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця «Корекція змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу в пацієнтів з коронарними синдромами й гіпертонічною хворобою з урахуванням наявності коморбідної патології (№ державної реєстрації: 0121U110275).

Результати дослідження

Проспективне дослідження було схвалено локальним комітетом з питань етики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні.

У контрольній групі було 7 (23 %) жінок віком від 26 до 50 років. У групу 1 було включено 32 хворих на хронічну ІХС віком від 48 до 73 років, жінок було 13 (41 %), цукровий діабет мали 10 (31 %) осіб, перенесений інфаркт міокарда та проведена коронарографія відзначалися в 16 (50 %) осіб.

До групи 2 (ІХС у поєднанні з COVID-19) увійшли 35 хворих віком від 44 до 80 років, жінок було 10 (29 %),

цукровий діабет мали 6 (17 %) осіб, перенесли інфаркт міокарда – 14 (40 %), стентування проведено у 12 (34 %). За даними комп'ютерної томографії ступінь ураження легень становив: до 25 % – у 5 (14 %) хворих, 25-50 % – у 13 (37 %), 50-75 % – у 12 (34 %), 75 % і більше – в 5 (14 %).

До групи 3 увійшли 35 пацієнтів з COVID-19 віком від 41 до 63 років, жінок було 8 (23 %), цукровий діабет 2 типу виявлено в 4 (11 %) осіб, ураження легень за даними комп'ютерної томографії до 25 % – у 4 (11 %), 25-50 % – у 15 (42 %), 50-75 % – у 12 (34 %), 75 % і більше – в 4 (11 %).

При порівнянні груп за більшістю показників достовірних відмінностей не було виявлено, за винятком випадків цукрового діабету, які переважали в групі 1. У всіх хворих на ІХС 1-ї та 2-ї груп було виявлено гіпертонічну хворобу.

Показники ВСР і дисперсії інтервалу QT, отримані в результаті 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ, для пацієнтів груп 1-3 і контрольної групи наведено в таблиці 1. Учасники дослідження демонстрували зниження загальної ВСР (за параметрами SDNN, SDANN, iSDNN) та зменшення резерву активності парасимпатичної нервової системи – ПНС (за показниками rMSSD, pNNS50 і HF). Крім того, в групах 1-3 спостерігалось збільшення тривалості інтервалу QT і його варіабельності. Найвираженіші зміни були зафіксовані серед пацієнтів з поєднанням ІХС і COVID-19 за такими показниками ВСР, як SDNN і pNNS50, а також за всіма досліджуваними характеристиками інтервалу QT.

Таблиця 1. Показники ВСР та інтервалу QT за холтерівським моніторингом ЕКГ серед пацієнтів з ІХС і COVID-19

Показники (M±SE)	Контроль (n=30)	ІХС (група 1, n=32)	ІХС і COVID-19 (група 2, n=35)	COVID-19 (група 3, n=35)
ЧСС, хв ⁻¹	60,0±11,1	80,0±14,5*	77,0±13*	80,1±13,6*
Стандартне відхилення всіх інтервалів, мс	134,5±24,8	93,1±6,6 [§]	94,0±15,9*	78,9±13,4*
Стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх 5-хвилинних сегментах холтерівського моніторингу (SDNN), мс	134,4±24,9	47,7±8,5*	50,6±8,6*	52,6±8,9*
Індекс SDNN (середнє значення стандартних відхилень величин усіх інтервалів NN для всіх 5-хвилинних сегментів), мс	64,2±11,8	55,7±9,9*	74,9±12,7**	60,5±10,3
Корінь квадратний із середнього значення суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN, мс	59,1±10,9	39,3±6,9*	65,0±11,0*	32,8±5,6* [@]
Частка послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс, %	22,4±4,1	9,2±1,6*	18,9±3,2*	10,4±1,8* [@]
Потужність спектра в діапазоні високих частот (0,15-0,4 Гц), мс ² /Гц	3505±649	1926±343 [§]	1469±249**	1687±286*
Потужність спектра в діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц), мс ² /Гц	1349±249	1995±356*	2156±365*	2055±348*
Потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот (<0,04 Гц)	391±72	340±60	364±62	332±56
Середній інтервал QT, мс	370±68	391±70	409±69*	382±65
Мода інтервалу QT, мс	376±69	393±70	412±70*	387±66
Корегований інтервал QT, мс	394±73	433±77*	419±71	429±73*
Стандартне відхилення варіації тривалості всіх інтервалів QT, мс	22,6±3,9	38,6±6,9*	44,9±7,6*	31,9±5,4*
Коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT, %	5,3±1,0	8,6±1,5*	10,6±1,8*	8,3±1,4*

Примітки: * p<0,05 при порівнянні з показниками контрольної групи; [§]p₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 2; [§]p₁₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 3; [@]p₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 2 і 3.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи ймовірність подовження інтервалу QT і потенційний ризик аритмії, пов'язаний із застосуванням певних лікарських засобів для лікування пацієнтів з COVID-19, зокрема азитроміцину [19, 20], варто зазначити, що цей препарат був призначений 8 (23 %) і 6 (17 %) пацієнтам 3-ї та 2-ї груп відповідно ($p=0,35$). Потрібно зауважити, що жодному хворому не було призначено гідроксихлорохін.

Час спонтанної агрегації був більшим у хворих усіх груп порівняно з контролем. Швидкість і ступінь спонтанної агрегації були більшими в групах 2 та 3 порівняно з контрольною. Ступінь і швидкість спонтанної агрегації були більшими в групах 2 та 3. При дослідженні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів ступінь і швидкість агрегації були більшими в контрольній групі, при цьому час агрегації з АДФ був найменшим у здорових осіб. Найменше значення ступеня агрегації, індукованої АДФ, було виявлено в групі 1. Швидкість агрегації з використанням АДФ була найменшою у хворих 2-ї групи, при цьому час агрегації на АДФ був найбільшим у хворих на ІХС з COVID-19.

При використанні АК як індуктора агрегації тромбоцитів відзначено істотне зменшення ступеня, швидкості та часу агрегації в усіх клінічних групах порівняно з контролем. Ступінь і швидкість агрегації, індукованої АК, були максимальними в пацієнтів 3-ї групи. При аналізі колаген-індукованої агрегації тромбоцитів відзначено зниження

ступеня та швидкості агрегації в групах 1-3 порівняно з контролем, при цьому час агрегації в здорових осіб був меншим. Більші значення ступеня та швидкості колаген-індукованої агрегації було відзначено в групах 2 та 3. Менші значення ступеня, часу та швидкості агрегації, індукованої адреналіном, спостерігалися у хворих усіх груп порівняно з контролем. При цьому ступінь і швидкість агрегації, активованої адреналіном, були найменшими в 3-й групі порівняно з іншими хворими. Час агрегації, індукованої адреналіном, був найменшим у 2-й групі.

Ступінь, час і швидкість агрегації, індукованої ристоміцином, були більшими в контрольній групі порівняно з хворими інших груп. Швидкість агрегації, індукованої ристоміцином, була найменшою в групі 2. При цьому час агрегації, індукованої ристоміцином, був найменшим у групі 1 (при ІХС без COVID-19).

Під час аналізу кореляційних зв'язків у хворих на ІХС без COVID-19 виявлено пряму кореляцію між параметрами, що характеризують як інтегральний стан ВНС, так і стан парасимпатичної її ланки – зі ступенем спонтанної агрегації, а також індукованої АДФ. Швидкість агрегації, індукованої АДФ і ристоміцином, корелювала з інтегральними показниками ВНС, а також з показником гуморальної регуляції. Відзначено прямий кореляційний зв'язок показника інтегрального стану ВНС із часом спонтанної агрегації,

Таблиця 2. Показники середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу за даними лазерної агрегатометрії в пацієнтів з ІХС і COVID-19

Показники середнього розміру агрегатів (M±SD)	Контроль (n=30)	Групи пацієнтів			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	
		ІХС (група 1, n=30)	ІХС + COVID-19 (група 2, n=35)	COVID-19 (група 3, n=35)				
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,15±0,48	1,34±0,42	1,39±0,54*	1,35±0,47*	<0,05	НД	НД
	Швидкість, ВО/хв	0,38±0,07	0,39±0,12	0,46±0,12*	0,43±0,08*	<0,01	<0,05	НД
	Час, хв	3,25±0,89	4,26±0,76*	4,58±1,09*	4,20±0,54*	НД	НД	НД
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	15,3±3,4	9,98±3,42*	14,0±2,7	11,4±1,90*	<0,01	<0,05	НД
	Швидкість, ВО/хв	48,5±11,5	38,1±9,2*	24,3±5,9*	34,1±6,5	<0,05	НД	<0,01
	Час, хв	0,17±0,16	0,26±0,09*	0,37±0,11*	0,27±0,07*	<0,05	НД	<0,05
АК-індукована	Ступінь, ВО	13,1±1,7	4,08±1,08*	3,41±0,78*	4,93±1,87*	<0,05	НД	<0,05
	Швидкість, ВО/хв	40,9±8,8	2,18±2,04*	3,93±2,34*	4,64±2,08*	<0,05	<0,01	<0,05
	Час, хв	0,45±0,22	0,14±0,06*	0,31±0,17	0,22±0,07*	<0,05	<0,01	<0,05
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	14,8±3,3	4,17±0,97*	6,82±2,73*	9,60±1,79*	<0,05	<0,01	<0,05
	Швидкість, ВО/хв	45,9±8,6	2,77±1,69*	13,8±3,9*	10,9±2,7*	<0,01	<0,01	НД
	Час, хв	0,53±0,21	1,26±0,46*	1,20±0,56*	1,67±0,56*	НД	НД	НД
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	12,7±3,3	7,03±1,97*	7,82±3,33*	5,98±2,05*	НД	<0,05	<0,05
	Швидкість, ВО/хв	15,3±3,9	8,95±2,30*	8,27±3,03*	7,94±2,00	НД	НД	НД
	Час, хв	2,42±0,55	1,46±0,51*	1,22±0,32	1,44±0,36*	НД	НД	<0,05
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	11,2±4,4	8,93±2,76*	8,86±3,09*	9,82±2,89	НД	НД	НД
	Швидкість, ВО/хв	25,0±6,5	22,9±7,57	14,5±5,1*	17,9±14,3*	<0,01	<0,05	<0,05
	Час, хв	0,51±0,23	0,25±0,06*	0,38±0,23*	0,42±0,07	<0,05	<0,05	НД

Примітки: * $p<0,05$ щодо контрольної групи; P₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 2; P₁₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 3; P₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 2 і 3; НД – відмінність статистично недостовірна; ВО – відносні одиниці (показник ступеня агрегації).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки показників функціонального стану тромбоцитарного гемостазу за середнім розміром агрегатів, ВСР і дисперсією QT серед пацієнтів з ІХС без COVID-19 (n=30)

Показники	Лазерна агрегатометрія		
	Ступінь	Швидкість	Час
ВСР	CAA та SDANN (r=0,31; p<0,05), pNN50 і CCA (r=0,32; p<0,05), HF і CCA (r=0,39; p<0,05), ЧСС і САДФ (r=0,32; p<0,05)	SDANN і ШАДФ (r=-0,36; p<0,05), SDNN і ШАДФ (r=-0,36; p<0,05), pNN50 і ШАР (r=0,34; p<0,05), VLF і ШАР (r=-0,35; p<0,05)	SDANN і ЧАДФ (r=0,42; p<0,01), SDANN і ЧААК (r=0,40; p<0,01), SDNN і ЧСА (r=0,36; p<0,01), iSDNN і ЧАК (r=-0,35; p<0,01), iSDNN і ЧАР (r=0,42; p<0,01), rMSSD і ЧАК (r=-0,40; p<0,05), rMSSD і ЧАР (r=0,50; p<0,05)
Дисперсія QT	SDQT(NN) і CAA (r=-0,30; p<0,05), SDQT(NN) і САК (r=-0,30; p<0,05)	ModaQT і ШАДФ (r=-0,40; p<0,01), SDQT(NN) і ШААК (r=-0,38; p<0,05), SVQT(NN) і ШАК (r=-0,38; p<0,05)	СерQT і ЧААК (r=0,33; p<0,05), СерQT і ЧАА (r=0,43; p<0,01)

Примітки: CCA – ступінь спонтанної агрегації; CAA – ступінь агрегації, індукованої адреналіном; САДФ – ступінь агрегації, індукованої АДФ; САК – ступінь агрегації, індукованої колагеном; ШАР – швидкість агрегації, індукованої ристоміцином; ШАДФ – швидкість агрегації, індукованої АДФ; ШАК – швидкість агрегації, індукованої колагеном; ШААК – швидкість агрегації, індукованої АК; ЧАДФ – час агрегації, індукованої АДФ; ЧААК – час агрегації, індукованої АК; ЧСА – час спонтанної агрегації; ЧАК – час агрегації, індукованої колагеном; ЧАР – час агрегації, індукованої ристоміцином; ЧАА – час агрегації, індукованої адреналіном; SDANN і SDNN – інтегральні показники ВНС; rMSSD, pNN50 і HF – показники ПНС; LF та iSDNN – показники СНС; VLF – гуморальна регуляція ВНС; SVQT(NN) – коефіцієнт варіації всіх інтервалів QT; SDQT(NN) – стандартне відхилення інтервалів QT; СерQT – середній інтервал QT; ModaQT – мода інтервалу QT.

індукованої АДФ, АК. Досліджено зворотний кореляційний зв'язок між станом СНС і показниками агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном, і прямий – ристоміцином. Досліджено зворотний зв'язок між вагусною активністю та часом агрегації, індукованої колагеном, а також прямий зв'язок ПНС з ристоміцином.

У хворих на ІХС виявлено зворотний зв'язок між стандартним відхиленням QT(NN) і ступенем агрегації, індукованої адреналіном і колагеном. Відзначено зворотний зв'язок між стандартним відхиленням QT(NN) і швидкістю агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном і АК. Коефіцієнт варіації зворотно корелював зі швидкістю агрегації, індукованої колагеном. Відзначено прямий зв'язок між середнім інтервалом QT і швидкістю агрегації, індукованої АК й адреналіном.

Серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, без ознак ІХС відзначено зворотний взаємозв'язок СНС і ступеня агрегації, індукованої АДФ, а також прямий зв'язок спонтанної

агрегації та гуморальної регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Швидкість агрегації, індукованої АК, зворотно корелювала з парасимпатикою. Швидкість агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, мала прямі зв'язки з активністю СНС. Час спонтанної агрегації прямо корелював з інтегральним показником ВНС. Парасимпатика мала прямі зв'язки зі швидкістю агрегації, індукованої АК, та зворотні – при використанні індуктора АДФ.

Цікавим фактом була відсутність зв'язків між часом агрегації та показниками дисперсії інтервалу QT у хворих на COVID-19. Зворотний зв'язок досліджено між швидкістю агрегації, індукованої адреналіном, і корегованим інтервалом QT.

Прямі кореляційні зв'язки отримано при аналізі корегованого інтервалу QT і ступеня агрегації, індукованої АДФ, а також між SVQT(NN) і ступенем агрегації, індукованої ристоміцином. Зворотні зв'язки відзначено між ModaQT і ступенем агрегації, індукованої ристоміцином.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки показників функціонального стану тромбоцитарного гемостазу за розміром агрегатів, ВСР і дисперсією QT серед пацієнтів з COVID-19 без ознак ІХС (n=35)

Показники	Лазерна агрегатометрія		
	Ступінь	Швидкість	Час
ВСР	VLF і CCA (r=0,48; p<0,01), iSDNN і САДФ (r=-0,33; p<0,05)	pNNSD50 і ШААК (r=-0,34; p<0,05), LF і ШАА (r=0,41; p<0,01)	SDANN і ЧСА (r=0,31; p<0,05), pNNSD50 і ЧАДФ (r=0,36; p<0,05), HF і ЧАДФ (r=-0,39; p<0,05), HF і ЧААК (r=0,34; p<0,05)
Дисперсія QT	QTc і САДФ (r=0,37; p<0,05), ModaQT і САР (r=-0,38; p<0,05), SVQT(NN) і САР (r=0,32; p<0,05)	QTc і ШАА (r=-0,45; p<0,01)	

Примітки: CCA – ступінь спонтанної агрегації; САДФ – ступінь агрегації, індукованої АДФ; САР – ступінь агрегації, індукованої ристоміцином; ШАА – швидкість агрегації, індукованої адреналіном; ШААК – швидкість агрегації, індукованої АК; ЧСА – час спонтанної агрегації; ЧАДФ – час агрегації, індукованої АДФ; ЧААК – час агрегації, індукованої АК; SDANN і SDNN – інтегральні показники ВНС; rMSSD, pNN50 і HF – показники ПНС; LF та iSDNN – показники СНС; VLF – гуморальна регуляція ВНС; SVQT(NN) – коефіцієнт варіації всіх інтервалів QT; SDQT(NN) – стандартне відхилення інтервалів QT; СерQT – середній інтервал QT; ModaQT – мода інтервалу QT; QTc – корегований інтервал QT.

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки показників функціонального стану тромбоцитарного гемостазу за розміром агрегатів, ВСР і дисперсією QT серед пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС і COVID-19 (n=35)

Показники	Лазерна агрегатометрія		
	Ступінь	Швидкість	Час
ВСР	HF і САА (r=-0,41; p<0,01), LF і САР (r=-0,33; p<0,05)	SDANN і ШАДФ (r=0,43; p<0,01), SDNN і ШАДФ (r=0,43; p<0,01), iSDNN і ШАР (r=0,58; p<0,01), iSDNN і ШААК (r=0,43; p<0,01), rMSSD і ШАР (r=0,56; p<0,05), rMSSD і ШААК (r=0,46; p<0,01), pNN50 і ШАР (r=0,39; p<0,05), HF і ШААК (r=-0,36; p<0,05)	SDNN і ЧАДФ (r=-0,31; p<0,05), SDNN і ЧАА (r=0,35; p<0,05), iSDNN і ЧАА (r=0,39; p<0,05), rMSSD і ЧАА (r=0,40; p<0,01), rMSSD і ЧАДФ (r=-0,34; p<0,05), LF і ЧАА (r=0,31; p<0,05)
Дисперсія QT	QTc і САДФ (r=0,37; p<0,05), ModaQT і САР (r=-0,38; p<0,05), SVQT(NN) і САР (r=0,32; p<0,05)	SepQT і ШАДФ (r=-0,38; p<0,05), SVQT(NN) і ШААК (r=-0,36; p<0,05)	QTc і ЧААК (r=0,33; p<0,05), SDQT(NN) і ЧАР (r=-0,38; p<0,05), SVQT(NN) і ЧАР (r=-0,32; p<0,05)

Примітки: САР – ступінь агрегації, індукованої ристоміцином; САА – ступінь агрегації, індукованої адреналіном; САДФ – ступінь агрегації, індукованої АДФ; ШАР – швидкість агрегації, індукованої ристоміцином; ШАДФ – швидкість агрегації, індукованої АДФ; ШААК – швидкість агрегації, індукованої АК; ЧАДФ – час агрегації, індукованої АДФ; ЧААК – час агрегації, індукованої АК; ЧСА – час спонтанної агрегації; ЧАР – час агрегації, індукованої ристоміцином; ЧАА – час агрегації, індукованої адреналіном; SDANN і SDNN – інтегральні показники ВНС; rMSSD, pNN50 і HF – показники ПНС; LF та iSDNN – показники СНС; SVQT(NN) – коефіцієнт варіації всіх інтервалів QT; SDQT(NN) – стандартне відхилення інтервалів QT; SepQT – середній інтервал QT; ModaQT – мода інтервалу QT; QTc – корегований інтервал QT.

Серед пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС і COVID-19 відзначено зворотний зв'язок ступеня агрегації, індукованої ристоміцином, із СНС, а ступеня агрегації, індукованої адреналіном (за розміром агрегатів), – з ПНС.

Швидкість агрегації, індукованої АДФ, прямо корелювала з показниками загального стану автономної нервової системи (SDANN і SDNN). Симпатика мала прямі зв'язки зі швидкістю ристоміцин-індукованої агрегації й активованою АК агрегацією тромбоцитів. Окрім того, відзначено вплив вагуса на швидкість агрегації тромбоцитів, активованої ристоміцином і АК.

Час агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, мав прямі зв'язки з показником інтегрального стану ВНС, ПНС і СНС. Зворотна кореляційна залежність була відзначена між парасимпатикою, інтегральним показником ВНС і часом агрегації, активованої АДФ.

Ступінь агрегації тромбоцитів, активованої ристоміцином, мав зворотний зв'язок з модою QT і прямий – з коефіцієнтом варіації QT(NN). Ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, мав прямий зв'язок з корегованим інтервалом QT. Швидкість агрегації, індукованої АДФ і АК, мала зворотний зв'язок із середнім інтервалом QT і коефіцієнтом варіації QT(NN).

Час агрегації тромбоцитів, активованої АДФ, мав зворотний зв'язок із середнім значенням інтервалу QT. При використанні як індуктора ристоміцину виявлено зворотну залежність між часом агрегації тромбоцитів і коефіцієнтом варіації та стандартним відхиленням QT(NN).

У контрольній групі відзначено прямі зв'язки між ступенем агрегації, індукованої АК, та показниками парасимпатки: SDNN, rMSSD. Зворотний зв'язок було виявлено між ступенем і швидкістю спонтанної агрегації та загальним станом ВНС. Швидкість агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном, мала прямий зв'язок із симпатикою й інтегральним станом ВНС. Швидкість агрегації тромбоцитів, активованої АК, мала прямий зв'язок із симпатикою. Час спонтанної

агрегації тромбоцитів мав зворотну залежність з параметрами як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи. Інтегральний показник ВНС мав зворотну залежність від часу агрегації тромбоцитів, активованої колагеном. Час агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, мав прямий зв'язок із симпатикою. Час агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, мав зворотний зв'язок з парасимпатикою. Час спонтанної агрегації тромбоцитів, а також індукованої колагеном мав потужний зв'язок із СНС, а також із ЧСС.

Ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, мав прямий зв'язок з коефіцієнтом варіації QT(NN), а також зворотний – з модою інтервалу QT. Ступінь агрегації, активованої АК, мав зворотний зв'язок із середнім QT. Мода QT мала прямий зв'язок зі ступенем агрегації тромбоцитів, активованої АК. Стандартне відхилення QT(NN) мало зворотний зв'язок зі ступенем агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином.

Середній QT прямо корелював зі швидкістю спонтанної агрегації тромбоцитів, а також індукованої адреналіном. Час агрегації тромбоцитів, індукованої АК, мав зворотний зв'язок із середнім значенням інтервалу QT.

Обговорення результатів

Згідно з даними зарубіжної літератури тромбоцити, крім виконання функцій первинного гемостазу, здатні до синтезу білків і взаємодії з іншими клітинами крові й ендотелієм. Вони також відіграють важливу роль у зв'язку між гемостазом та імунною системою завдяки вивільненню різних цитокінів і хемокинів [6-10].

Для ефективного розвитку гемостатичних реакцій важливими є не лише кількість тромбоцитів, а й їхні якісні характеристики, які залежать від стану рецепторів цих клітин. Дослідження показують, що в пацієнтів з тяжкими формами COVID-19 спостерігається гіперактивація тромбоцитів під впливом агрегаційних індукторів, як-от тромбін, колаген і АДФ [16, 19-22].

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки показників функціонального стану тромбоцитарного гемостазу за розміром агрегатів, BCP і дисперсією QT серед осіб контрольної групи (n=35)

Показники	Лазерна агрегатометрія		
	Ступінь	Швидкість	Час
BCP	SDANN і CCA (r=-0,31; p<0,05), SDNN і CAAK (r=0,41; p<0,05), rMSSD і CAAK (r=0,35; p<0,05)	SDANN і ШСА (r=0,34; p<0,05), SDNN і ШАК (r=0,34; p<0,05), iSDNN і ШАК (r=0,36; p<0,05), HF і ШААК (r=0,36; p<0,05)	iSDNN і ЧСА (r=-0,42; p<0,01), rMSSD і ЧСА (r=-0,43; p<0,01), SDANN і ЧАДФ (r=0,30; p<0,05), SDNN і ЧАК (r=-0,37; p<0,05), rMSSD і ЧАА (r=-0,40; p<0,01), HF і ЧАА (r=-0,40; p<0,05), HF і ЧАК (r=0,36; p<0,05), LF і ЧСА (r=-0,66; p<0,01), LF і ЧАК (r=0,40; p<0,01), ЧСС і ЧАК (r=0,44; p<0,01)
Дисперсія QT	SepQT і CAAK (r=-0,33; p<0,05), ModaQT і САДФ (r=0,35; p<0,05), ModaQT і CCA (r=-0,33; p<0,05), SDQT(NN) і CAP (r=-0,33; p<0,05), SVQT(NN) і CCA (r=0,36; p<0,05)	SepQT і ШАА (r=0,43; p<0,01), SepQT і ШСА (r=0,36; p<0,05)	SepQT і ЧААК (r=-0,33; p<0,05)

Примітки: CCA – ступінь спонтанної агрегації; CAA – ступінь агрегації, індукованої адреналіном; САДФ – ступінь агрегації, індукованої АДФ; САК – ступінь агрегації, індукованої колагеном; CAP – ступінь агрегації, індукованої ристоміцином; ШСА – швидкість спонтанної агрегації; ШАР – швидкість агрегації, індукованої ристоміцином; ШАА – швидкість агрегації, індукованої адреналіном; ШАК – швидкість агрегації, індукованої колагеном; ЧАДФ – час агрегації, індукованої АДФ; ЧААК – час агрегації, індукованої АК; ЧСА – час спонтанної агрегації тромбоцитів; ЧАК – час агрегації, індукованої колагеном; ЧАР – час агрегації, індукованої ристоміцином; ЧАА – час агрегації, індукованої адреналіном; SDANN і SDNN – інтегральні показники ВНС; rMSSD, pNN50 і HF – показники ПНС; LF та iSDNN – показники СНС; SVQT(NN) – коефіцієнт варіації всіх інтервалів QT; SDQT(NN) – стандартне відхилення інтервалів QT; SepQT – середній інтервал QT; ModaQT – мода інтервалу QT.

Незважаючи на загальне зниження захворюваності та частоти тяжких випадків COVID-19, які призводять до летальних наслідків, дослідження цієї інфекції залишається актуальним. Це пов'язано з постійною появою нових штамів вірусу та тривалими змінами в органах і системах організму під час реконвалесценції [16]. Відомо, що протягом 6 місяців і більше після перенесеної COVID-19 можуть проявлятися симптоми постковідного синдрому, включаючи дисбаланс в імунологічних показниках і системах плазмового та тромбоцитарного гемостазу [15-22].

У доступних українських і міжнародних джерелах не було виявлено досліджень, які аналізували би взаємозв'язки між показниками тромбоцитарного гемостазу, середнім розміром агрегатів і BCP у пацієнтів з ІХС і COVID-19. Щодо BCP, то дослідження D. Kaliyaragumal і співавторів [14] порівнювало показники BCP у хворих на COVID-19 і здорових осіб. Частотні параметри BCP, зокрема LF і HF, були істотно знижені в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Крім того, вони виявили, що rMSSD був вищим у групі COVID-19 порівняно зі здоровими добровольцями [13-16].

У нашому дослідженні поряд зі зниженням загальної BCP ми спостерігали нижчі показники активності парасимпатичної частини ВНС (rMSSD, pNN50 і HF) у пацієнтів з COVID-19 та ІХС на тлі підвищення величини LF. Відомо, що співвідношення LF і HF відображає баланс між обома ланками ВНС, HF демонструє парасимпатичні впливи, а LF – симпатичну складову автономної нервової системи [5-9].

За результатами численних досліджень, збільшення варіабельності інтервалу QT на ЕКГ свідчить про неоднорідність процесів реполяризації шлуночків, це підвищує ризик небезпечних шлуночкових аритмій. Згідно з наявними даними підвищення дисперсії інтервалу QT є предиктором

фатальних шлуночкових аритмій, загальної смертності та раптової смерті аритмічного походження [4, 18-20].

У дослідженні С. Minguito-Carazo та співавторів [16] було виявлено подовження інтервалу QT у всіх пацієнтів з COVID-19, імовірно, через призначене лікування. Інші автори зазначають, що при інфекції SARS-CoV-2 інтервал QT був подовжений лише у 20 % пацієнтів до початку терапії, тоді як на тлі застосування азитроміцину та гідроксихлорохіну цей показник зростав до 72 %, але жодного епізоду шлуночкової аритмії не було зареєстровано [16, 19, 24].

Наше дослідження підтвердило подовження середнього та корегованого інтервалу QT, а також збільшення його варіабельності в усіх трьох групах пацієнтів. Пацієнти з коморбідним перебігом ІХС і COVID-19 демонстрували найбільші зміни цих показників порівняно з групами «ізолюваного» перебігу обох захворювань. При цьому частота призначення азитроміцину в групах 2 та 3 була схожою, а жоден пацієнт з COVID-19 не отримував гідроксихлорохіну [21]. На сьогодні кількість досліджень, що вивчають взаємозв'язки між BCP та інтервалом QT з параметрами тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, особливо при ІХС, є досить обмеженою [20-24].

Хоча відомо, що COVID-19 має негативний вплив на прогноз пацієнтів із серцево-судинними хворобами [17-19], сьогодні існує нагальна потреба в розширенні знань про патофізіологію ураження тромбоцитів при інфекції SARS-CoV-2. Цього можна досягти шляхом дослідження змін і взаємозв'язків між функціональним станом тромбоцитарної активності та BCP у хворих із супутньою ІХС.

Під час аналізу залежності показників BCP та інтервалу QT з параметрами тромбоцитарного гемостазу за розміром агрегатів у нашому дослідженні у хворих на ІХС у поєднанні

з COVID-19 відзначено зворотний зв'язок показників ПНС зі ступенем агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном [29]. Виявлено зворотний зв'язок показників СНС зі ступенем агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином. Досліджено пряму кореляційну залежність рівною мірою між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, а також швидкістю агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином і АК. Прямий зв'язок виявлено між вагусною активністю та часом агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном. Механізм впливу симпатичної ланки автономної нервової системи на ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої адреналіном, у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 пов'язаний з активацією адренергічних рецепторів з α - та β -адренергічними рецепторами на поверхні тромбоцитів. Активація α_2 -рецепторів може знижувати агрегацію, тоді як β -рецептори можуть сприяти активації агрегації тромбоцитів [7-10, 12-14]. У присутності адреналіну, а також інших симпатичних стимулів агрегація може збільшуватися через підвищення вивільнення 12 ендогенних факторів із гранул тромбоцитів і активацію їхніх функцій (тромбостенін, серотонін, АДФ, аналог фактора XII тощо), а також екзогенних (фактор фон Віллебранда, АДФ, адреналін, колаген, еластин тощо). Ристоміцин індукує агрегацію тромбоцитів шляхом активації глікопротеїнових рецепторів Ib, формування комплексу GPIb-IX-V з фактором фон Віллебранда, зв'язування рецепторів GP-VI тромбоцитів з колагеном, посилення активації тромбоцитів шляхом продукування тромбоксану A2, а також вивільнення АДФ із гранул тромбоцитів, активації інтегрину α IIb β 3, формування протромбіназного комплексу й утворення тромбіну, що призводить до продукції фібрину. Гемостатична функція тромбоцитів включає взаємопов'язані каскадні процеси активації тромбоцитів і шляхів коагуляції [7-9]. Надмірна інтенсивність цих процесів може призводити до патологічного тромбозу, що є основною причиною інвалідизації та смертності. АК – потужний індуктор агрегації, який стимулює синтез і секрецію тромбоксану A2 з гранул тромбоцитів, а також активацію інтегрину α IIb β 3, формування протромбіназного комплексу й утворення тромбіну, що призводить до продукції фібрину [7-11].

Отже, СНС впливає на агрегацію тромбоцитів, індуковану ристоміцином. Активація адренергічних рецепторів на тромбоцитах може посилити їх агрегацію у хворих на ІХС з COVID-19.

Вплив парасимпатичної ланки автономної нервової системи на швидкість агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином і АК, а також час агрегації, активованої адреналіном, у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 можна пояснити так: ПНС використовує ацетилхолін як нейромедіатор, що може впливати на тромбоцити через мускаринові рецептори, а це може змінювати їхню функцію, наприклад агрегацію шляхом вивільнення з гранул тромбоксану A2 (зокрема, при індукції АК) й інших 12 ендогенних факторів [11, 31]. Модуляція сигналізації: ацетилхолін може активувати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які регулюють агрегацію тромбоцитів. Це може включати активацію або інгібування певних ферментів, які беруть участь у метаболізмі АК. АК є попередником для синтезу простагландинів і тромбоксану, які посилюють агрегацію тромбоцитів.

Ристоміцин може активувати агрегацію тромбоцитів через взаємодію з глікопротеїновими рецепторами Ib на їхній поверхні, а також через фактор фон Віллебранда. Парасимпатична активність може змінювати експресію цих глікопротеїнів або їхню функцію, що, своєю чергою, вплине на реакцію тромбоцитів на ристоміцин. Парасимпатична система зазвичай виконує функцію гальмування, тоді як симпатична система активує агрегацію. Зміни в тонусі парасимпатичної системи можуть впливати на загальний баланс агрегаційних процесів. Отже, у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 ПНС може модулювати агрегацію тромбоцитів через зміни в нейромедіаторній активності, сигнальних шляхах, метаболізмі АК та взаємодії з ристоміцином.

Ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, мав прямий зв'язок з корегованим інтервалом QT. Швидкість агрегації, індукованої АДФ, мала зворотний зв'язок із середнім інтервалом QT. Час агрегації тромбоцитів, активованої ристоміцином, мав зворотний зв'язок зі стандартним відділенням QT(NN). Модала QT мала зворотний зв'язок зі ступенем агрегації, активованої ристоміцином. Згідно з даними літератури АДФ є фактором, який суттєво стимулює агрегацію тромбоцитів [8]. Підвищена активність тромбоцитів, активована ристоміцином і АК, може впливати на показники варіабельності інтервалу QT внаслідок гіперпродукції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, -6, -2, -8), індукції тромбіну, прямого ураження ендотелію вірусом SARS-CoV-2 й активації альтернативного шляху комплементу, що також спричиняє погіршення електричної систоли шлуночків [10, 14, 29].

Корегований інтервал QT відображає час, необхідний для електричної деполяризації та реполяризації шлуночків серця, корегований за ЧСС. Порушення в агрегації тромбоцитів можуть впливати на електрофізіологічні властивості міокарда (іонні канали мембрани кардіоміоцитів, переважно повільні калієві канали (IK), а також менш важливі IK1 та ICa), що, своєю чергою, може призводити до змін у корегованому інтервалі QT. Збільшення ступеня агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, може бути пов'язане з гіперпродукцією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, -6, фактора некрозу пухлин- α) при COVID-19, які також можуть впливати на хронотропний, батмотропний і дромотропний ефекти та на тривалість інтервалу QT [10, 26, 28-31]. Наявність зв'язку між агрегацією тромбоцитів і корегованим інтервалом QT може вказувати на підвищений ризик тромбоутворення або аритмій у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19.

Ми підтримуємо гіпотезу Zhilin Qu та співавторів (2023) і Jianhong Li та співавторів (2024), що складний характер імунних, запальних, а також дисрегуляторних змін в агрегації тромбоцитів, у тому числі й індукованої ристоміцином, АДФ, спричинені вірусом SARS-CoV-2 у хворих на ІХС, можуть впливати на електрофізіологічні параметри серця, зокрема на тривалість інтервалу QT, це відображає неоднорідність процесів реполяризації міокарда шлуночків і розцінюється як незалежний предиктор фатальних порушень ритму [28, 29].

Перспективним напрямом є вивчення взаємозв'язків між параметрами тромбоцитарного гемостазу, отриманими

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

за допомогою лазерної агрегатометрії, а також ВСП і дисперсії інтервалу QT. Це дослідження має охоплювати ширший спектр клінічних, лабораторних (включаючи біомаркери) й інструментальних показників у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19. Окрім того, важливо вивчати характеристики вегетативної регуляції серця та варіабельність інтервалу QT у цій групі пацієнтів не лише в одному моменті спостереження, а й протягом тривалого часу, враховуючи при цьому специфіку фармакотерапії на кожному етапі.

Висновки

При ІХС з COVID-19 є порушення тромбоцитарного гемостазу згідно з даними лазерної агрегатометрії

за середнім розміром агрегатів. Виявлено ознаки автономної дисрегуляції та збільшення тривалості й варіабельності інтервалу QT. Відзначено прямий зв'язок симпатичної та парасимпатичної нервової системи зі швидкістю агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином і АК.

Відзначено складний характер взаємодії між дисперсією інтервалу QT і показниками тромбоцитарного гемостазу. Ступінь агрегації при використанні індуктора АДФ мав прямий зв'язок з корегованим інтервалом QT і зворотний – у разі використання ристоміцину. Швидкість агрегації з індукцією АДФ мала зворотний зв'язок із середнім QT. Додатково врахування функції тромбоцитарного гемостазу, ВСП і дисперсії інтервалу QT є прогресивним у лікуванні цієї когорті пацієнтів.

Література/References

- Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Ackermann M., Verleden S., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Zaim S., Chong J., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr. Probl. Cardiol.* 2020; 45 (8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
- Kochi A., Tagliari A., Forleo G., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020; 31 (5): 1003-1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
- Katneni U., Alexaki A., Hunt R., Schiller T., et al. Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-171584.
- Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1642-1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
- Mandel J., Casari M., Stepanyan M., Martynov A., Deppermann C. Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868.
- Rolla R., Puricelli C., Berton A., Boggio E., Gigliotti C.L., Chiochetti A., et al. Platelets: "multiple choice" effectors in the immune response and their implication in COVID-19 thromboinflammatory process. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43 (5): 895-906. DOI: 10.1111/ijlh.13516.
- Martinod K., Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021; 32 (3): 314-324. DOI: 10.1080/09537104.2020.1817360.
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34 (2): 327-331. DOI: 10.23812/CONTI-E.
- Semenyaka V. Physiology of the hemostatic system. *Ukr. Med. Chasopys.* 2021 Feb; 1 (141): 1. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.141.197044.
- Tsuji H., Larson M., Venditti F., Manders E., Evans J., Feldman C., Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study. Circulation.* 1996; 94: 2850-2855. DOI: 10.1161/01.cir.94.11.2850.
- Kleiger R., Stein P., Bigger J. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2005; 10 (1): 88-101. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
- 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. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 2021; 32 (3): 247-253. DOI: 10.1515/jbcp-2020-0378.
- Hasty F., Garcia G., Dávila C.H., Wittels S.H., Hendricks S., Chong S. Heart rate variability as a possible predictive marker for acute inflammatory response in COVID-19 patients. *Military Medicine.* 2020; 186 (1-2): 34-38. DOI: 10.1093/milmed/usaa405.
- Minguito-Carazo C., et al. QT interval monitoring with handheld heart rhythm ECG device in COVID-19 patients. *Glob. Heart.* 2021 Jun 8; 16 (1): 42. DOI: 10.5334/gh.916.
- Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962; 194: 927-929. DOI: 10.1038/194927b0.
- Kozachyshyn N.I., Netiazhenko V.Z. Features of platelet hemostasis changes in patient with chronic coronary syndrome after COVID-19 infection. *Perspectives and Innovations of Science.* 2023; 13 (31): 718-726. DOI: 0.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726.
- Wang Y., Andrews M., Yang Y., Lang S., Jin J.W., Cameron-Vendrig A., et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: old topic with new mechanisms. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targ.* 2012; 12 (2): 126-132. DOI: 10.2174/1871529X11202020126.
- Youngbaré I., Lang S., Yang H., Chen P., Zhao X., Tai W.S., et al. Maternal anti-platelet β_3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J. Clin. Investig.* 2015; 125 (4): 1545-1556. DOI: 10.1172/JCI77820.
- Esmel-Vilomara R., Dolader P., Sabaté-Rotes A., Soriano-Arandes A., et al. QTc interval prolongation in patients infected with SARS-CoV-2 and treated with antiviral drugs. *Anales de Pediatría.* 2022 Feb; 96: 213-220. DOI: 10.1016/j.anpede.2021.04.006.
- Kaliyaperumal D., Karthikeyan R.K., Alagesan M., Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 2021 Mar 12; 32 (3): 247-253. DOI: 10.1515/jbcp-2020-0378.
- Oikonomou E., Lampsas S., Theofilis P., et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels.* 2023 Sep; 38 (3): 381-393. DOI: 10.1007/s00380-022-02180-2.
- Cozzolino D., Romano C., 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 Aug; 12 (17): 5691. DOI: 10.3390/jcm12175691.
- Baumert M., Porta A., Vos M., Malik M., 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): 925-944. DOI: 10.1093/europace/euv405.
- Zhilin Qu, Weiss J. Cardiac alternans: from bedside to bench and back. *Circulation Research.* 2023; 132: 127-149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321668.
- Li J., Huang Q., Liang Y., et al. The potential mechanisms of arrhythmia in coronavirus disease-2019. *Int. J. Med. Sci.* 2024 May 19; 21 (7): 1366-1377. DOI: 10.7150/ijms.94578.
- Changal K., Paternite D., Mack S., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021 Mar 30; 21 (1): 158. DOI: 10.1186/s12872-021-01963-1.
- Singh S., Meher N., Mohammed A., et al. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: a review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Feb 3; 102 (5): e30284. DOI: 10.1097/MD.00000000000030284.
- Lundstrom K., Hromic-Jahjefendić A., Bilajac E., et al. COVID-19 signalome: pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Signal.* 2023 Jan; 101: 110495. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110495.
- Schiavone M., Gasperetti A., Gherbesi E., Bergamaschi L., Arosio R., Mi of QT-prolonging drugs to treat COVID-19. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2022 Mar; 14 (1): 95-104. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.009.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Нетяженко Василь Захарович

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор.

13, б-р Тараса Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

Мостовий Сергій Євгенійович

Докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; лікар-кардіолог Медичного центру «Медбуд».

17, просп. Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

Netiazhenko Vasyil Zakharovych

Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University.

Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, professor.

13, Taras Shevchenko blvd, Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

Mostoviy Serhii Yevheniiiovych

Doctoral Student of the Department of Propedeutics of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University; Cardiologist of the Medical Centre "Medbud".

13, Valeriy Lobanovskiy ave., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Мостовий Сергій Євгенійович

17, просп. Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

E-mail: semostowoy@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-4-18-27