

Особливості нейровегетативних порушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

С. М. Мануйлов  *A,B,C,D,E, Н. С. Михайловська  A,B,C,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, тривога, депресія, когнітивні розлади, варіабельність серцевого ритму, вегетативна дисфункція, взаємозв'язок.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 2(143). С. 106-113

*E-mail: dr.sm.manujlov@gmail.com

Мета роботи – дослідити частоту та спектр когнітивних, тривожно-депресивних, вегетативних порушень та їх взаємозв'язок у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 [64,0; 76,0] року). У 1 групу (основну) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеного COVID-19; у 2 групу (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не хворіли на COVID-19. Визначили спектральні та часові параметри варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою добового монітування ЕКГ за Холтером, тривожно-депресивні розлади (ТДР) оцінювали за допомогою шкали HADS, когнітивний статус пацієнтів – за шкалою MoCa.

Результати. У хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, зафіксували вищу частоту виявлення ТДР і вищий рівень тривоги (16 [10; 24] проти 10 [9; 13] балів; $p < 0,05$), депресії (14 [8; 20] проти 11 [10; 12] балів; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19. У хворих обох груп встановлено переважання тривожного компонента над депресивним. У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено зниження загального бала за шкалою MoCa порівняно з обстеженими без COVID-19 (24 [22; 26] проти 28 [26; 30] балів, $p < 0,05$). Встановлено зв'язок між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень ($r = -0,36$, $p < 0,05$). У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 визначили підвищення тону симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи протягом доби, збільшення співвідношення LF/HF в активний період, активацію повільно діючих гуморальних механізмів регуляції на тлі збільшення стрес-індексу та індексу централізації. В групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і показниками BCP.

Висновки. У пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 зафіксували збільшення частоти виявлення, ступеня проявів ТДР і когнітивних розладів, що супроводжується вегетативною дисфункцією та призводить до напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи. Асоціація між ТДР, вегетативними та когнітивними розладами у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 підтверджує спільні патогенетичні ланки виявлених порушень.

Keywords:

coronary heart disease, anxiety, depression, cognitive impairment, heart rate variability, autonomic dysfunction, relationship.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(2):106-113

Characteristics of neurovegetative disorders in ischemic heart disease patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19)

S. M. Manujlov, N. S. Mykhailovska

The aim of the study. To examine the frequency and spectrum of cognitive, anxiety-depressive, autonomic disorders and their interrelationship in patients with coronary heart disease (CHD) after COVID-19 infection.

Materials and methods. The study involved 71 patients with CHD, stable angina pectoris FC II–III (age 69.0 [64.0; 76.0] years): group 1 (main) – 31 CHD patients after COVID-19; group 2 (comparison) – 40 CHD patients without COVID-19 history. Spectral and temporal HRV parameters were assessed using 24-hour Holter ECG monitoring, anxiety-depressive disorders (ADD) – using the HADS scale, cognitive status of patients – according to the MoCa scale.

Results. CHD patients after COVID-19 had a higher frequency of ADD detection and a greater anxiety level (16 [10; 24] versus 10 [9; 13] points, $p < 0.05$), depression (14 [8; 20] versus 11 [10; 12] points, $p < 0.05$) as compared to patients without previous history of COVID-19. At the same time, the predominance of the anxiety component over the depressive one in patients of both groups has been revealed. In CHD patients after COVID-19, a decrease in the total MoCa scale score has been found as compared to patients without COVID-19: 24 [22; 26] versus 28 [26; 30] points, $p < 0.05$. There was an association between the total level of anxiety and depression and the severity of cognitive impairment ($r = -0.36$, $p < 0.05$). CHD patients exposed to COVID-19 showed an increased sympathetic and parasympathetic tone of the central nervous system within 24 hours, an increased LF/HF ratio during the active period, activation of slow-acting humoral regulation mechanisms amid increasing stress index and centralization index. In the group of patients with CHD after COVID-19, a wide range of correlations between the rate of ADD, cognitive disorders and HRV parameters has been found.

Conclusions. Patients with coronary heart disease recovered from COVID-19 have shown an increase in the incidence and degree of ADD and cognitive disorder manifestations which was accompanied by autonomic dysfunction resulting in stress on the functional and adaptive state of the cardiovascular system. The association between ADD, autonomic and cognitive disorders in patients with coronary heart disease after COVID-19 has confirmed the common pathogenetic links of the disorders found.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин і глобальної, і серцево-судинної смертності не лише в Україні, але й в усьому світі [1]. За даними ВООЗ, за останні два десятиліття смертність унаслідок ІХС зросла на 23,8 % [1,2]. В Україні відсоток смертності внаслідок серцево-судинної патології становить 60,36 % від загальної кількості хворих [3,4]. Важливу роль у підвищенні цього показника відіграла епідемія коронавірусної інфекції COVID-19 [5]. Кожна нова «хвиля» COVID-19 призводила до збільшення відсотка летальності, що в середньому становила від 9 % до 24 % від усіх причин смертності протягом 2020–2021 років [6].

Відомо, що 15–80 % пацієнтів відчувають наслідки перенесеної COVID-19: тривалий симптоматичний COVID-19 (від 4 до 12 тижнів) і пост-COVID-19 синдром (12 тижнів і більше) [7,8]. Так, у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями характерною ознакою в пост-ковідному періоді є наявність тривожно-депресивних розладів (ТДР) [9,10]. Встановлено, що симптоми тривоги та депресії часто виявляють у стаціонарних пацієнтів із COVID-19: 56 % хворих, госпіталізованих із пневмонією COVID-19, мають депресивні, а 64 % осіб – тривожні прояви різного ступеня тяжкості [11]. Крім того, майже у 95 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, виявляли когнітивну дисфункцію: порушення уваги, швидкості обробки інформації, погіршення пам'яті та виконавчих функцій [10]. Нейрокогнітивний дефіцит визначають і в гострому періоді, і під час ремісії – як резидуальні стани [12].

Патогенез ТДР і когнітивних розладів є досить складним. Умовно розрізняють три основні ланки: нейромедіаторні, нейрометаболічні та судинні зміни. В основі когнітивного дефіциту лежить насамперед ослаблення холінергічних процесів як головного системного механізму реалізації когнітивної функції [13]. Порушення синтезу й активності серотоніну, дофаміну та норадреналіну є нейрохімічним механізмом розвитку емоційних розладів. Крім того, ТДР активують гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, тому впливають на нейросинтез і нейропластичність у головному мозку [14]. Серед інших імовірних патогенетичних механізмів визначають системне запалення та вірус-індуковану ендотеліальну дисфункцію з послідовним розвитком коагулопатії й порушенням механізму тромбоемболії [15,16,17], що може обтяжувати перебіг ІХС за принципом «порочного кола».

Надзвичайно важливими та вкрай необхідними є дослідження з оцінювання віддаленого впливу SARS-CoV-2 на ТДР і когнітивні функції у пацієнтів з ІХС для оптимізації тактики ведення таких хворих. Найбільш зручні та чутливі інструменти, що рекомендовані для використання в загальноклінічній практиці для цього, – Монреальська когнітивна шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) і Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [18].

Нині продовжують дослідження патофізіологічних механізмів порушення функції вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на ІХС [19], зокрема після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 [20,21]. Відомо, що високий рівень тривоги та депресії при COVID-19 пов'язаний з активацією симпатичної ланки

нервової системи, що спричиняє когнітивний дефіцит [22]. Встановлено, що SARS-CoV-2 може вражати ретикулярну формацію стовбурових структур, змінювати функції мозкових центрів із наступним збільшенням центральних симпатичних потенціалів і погіршенням автономної регуляції серця [23,24]. Крім того, SARS-CoV-2 також може впливати завдяки токсин-опосередкованій або імунній дії на постгангліонарні нейрони ВНС; це зумовлює додаткове посилення симпатичного впливу на серце [25]. Зазначимо, що добовий моніторинг електрокардіограми дає змогу виявити небезпечні порушення ритму та провідності, а також визначити ознаки дисфункції ВНС та зміни варіабельності серцевого ритму (BCP), що можуть бути предикторами раптової серцевої смерті та мати несприятливий вплив на прогноз пацієнтів [26].

Особливості ТДР, нейрокогнітивних і вегетативних порушень у хворих на ІХС після коронавірусної інфекції потребують продовження вивчення для розроблення оптимальних схем відновного лікування ІХС після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді.

Мета роботи

Дослідити частоту та спектр когнітивних, тривожно-депресивних, вегетативних порушень та їх взаємозв'язок у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК (вік – 69,0 [64,0; 76,0] року). Пацієнти перебували під спостереженням у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська лікарня № 4» Запорізької міської ради. Хворих поділили на групи: у 1 групу (основну) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеного COVID-19 середнього та тяжкого перебігу (не раніше ніж через 12 тижнів); у 2 групу (порівняння) – 40 пацієнтів із ІХС, які не хворіли на COVID-19.

Діагноз ІХС верифікували за рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC, 2021) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому, а також чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2857).

Діагноз коронавірусної хвороби COVID-19 верифікували, ґрунтуючись на аналізі медичної документації, медичних карт стаціонарних хворих, даних виписних епікризів, а також за результатами виявлення вірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції під час госпіталізації з наступним кодуванням серії та номера дослідження.

Критерії залучення в дослідження – наявність документованої ІХС: стабільної стенокардії напруження II–III ФК, перенесеного COVID-19 середнього та тяжкого перебігу 12 і більше тижнів тому, письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – діагностований будь-який гострий запальний процес, серцева недостатність II Б–III стадії на час залучення хворого у дослідження, виявлені набуті та вроджені

вади серця, перенесений геморагічний інсульт, верифіковані бронхіальна астма або хронічне обструктивне захворювання легень, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, онкологічні, психічні та системні захворювання, патології крові, ниркова та печінкова недостатність; зловживання алкоголем, наркотична залежність; відмова від приймання базової медикаментозної терапії з будь-якої причини на будь-якому етапі дослідження.

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Виявлення та оцінювання ступеня тяжкості ТДР здійснили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Шкала складена з 14 тверджень, що формують дві підшкали: підшкала А – «тривога» (anxiety), непарні пункти (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13); підшкала D – «депресія» (depression), парні пункти (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що позначають ступінь наростання симптоматики – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (немає) до 4 (максимальна вираженість) балів. За результатами сумування балів кожної підшкали встановлюють ступінь вираженості тривоги та депресії: 0–7 балів – немає тривоги / депресії; 8–10 балів – субклінічна тривога / депресія, 11 і більше – клінічна тривога / депресія [9].

Когнітивний статус пацієнтів оцінювали за Монреальською когнітивною шкалою (MoCa). Опитувальник являє собою односторонній тест із 30 пунктів, за якими оцінюють когнітивні функції: короткотривалу пам'ять і пригадування, просторово-зорові здібності, виконавчі функції, увагу, концентрацію та оперативну пам'ять, мовленнєві здібності, абстрактне мислення, орієнтування у просторі та часі. Оцінка від 26 до 30 балів відповідає нормі, оцінка 25 балів і менше свідчить про наявність когнітивного дефіциту [12].

Для встановлення показників ВСР застосували апарат для добового моніторингу ЕКГ «Кардіосенс К» (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Дослідження виконували протягом доби, в денний і нічний періоди. Оцінювали часові та спектральні показники, що рекомендовані робочою групою ESC з вивчення ВСР:

- SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

- mRR – середнє значення інтервалів RR;

- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, наведений у мс;

- HRVT – триангулярний індекс, відношення загальної кількості інтервалів R-R між синусовими комплексами до кількості інтервалів, що потрапили в діапазон моди, відбиває сумарну ВСР;

- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, що розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс², характеризує симпатичний тонус;

- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,40 Гц, що розрахована

методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс², характеризує парасимпатичний тонус;

- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, що розраховує шляхом ділення показника потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра;

- VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності у % від сумарної потужності коливань;

- IC – індекс централізації, який характеризує баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління;

- SI – стрес-індекс, що показує рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційне напруження, рівень фізіологічного стресу).

Статистично результати опрацювали відповідно до сучасних вимог, використали програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Для перевірки гіпотез щодо розподілу кількісних показників використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки всі проаналізовані дані не відповідали закону нормального розподілу, кількісні показники наведені як медіана та міжквартильний інтервал (Me [Q25; Q75]), якісні – як абсолютні числа та відсотки (n (%)). Для оцінювання відмінностей між групами порівняння використали U-критерій Манна–Вітні. Зіставлення груп за якісною ознакою, а також дослідження частоти виявлення показників виконали за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Залежність показників визначали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

У таблиці 1 наведено окремі демографічні, антропометричні й анамнестичні характеристики пацієнтів із груп дослідження. Статистично значущих відмінностей за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та частотою виявлення факторів ризику не виявлено.

У результаті опитування за HADS у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено вищий рівень тривоги (16 [10; 24] проти 10 [9; 13] балів; $p < 0,05$), депресії (14 [8; 20] проти 11 [10; 12] балів; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без COVID-19. Зауважимо, що у хворих обох груп встановлено переважання тривожного компонента над депресивним.

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, встановлено більшу частоту виявлення ТДР порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі. Так, в основній групі клінічно виражену тривогу зафіксували у 87,09 % пацієнтів, а групі порівняння – в 15,00 % ($\chi^2 = 0,606$; $p < 0,001$). Клінічно виражена депресія виявлена у 45,16 % пацієнтів з основної групи та 27,5 % хворих із групи порівняння ($\chi^2 = 0,234$; $p < 0,05$). За частотою виявлення субклінічно вираженої депресії групи дослідження статистично не відрізнялись ($\chi^2 = 0,466$; $p < 0,05$), визначена тенденція щодо збільшення частоти субклінічно вираженої тривоги у хворих на ІХС (табл. 2).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме [Q25; Q75], n (%)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Вік, роки	70,0 [64,0; 75,0]	68,0 [64,0; 76,0]
Чоловіки, n (%)	12 (38,71 %)	18 (45,0 %)
Жінки, n (%)	19 (61,29 %)	22 (55,0 %)
ІМТ, кг/м ²	30,64 [26,07; 39,75]	29,24 [21,95; 30,38]
Тривалість ІХС, роки	11 [8; 18]	18 [11; 23]
Офісний САТ, мм рт. ст.	140 [135; 157]	140 [130; 147]
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	82 [80; 90]	80 [77; 90]
ЧСС, уд./хв	76,0 [76,0; 80,0]	74,0 [65,5; 76,0]
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	7 (22,58 %)	11 (27,50 %)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	7 (22,58 %)	14 (35,00 %)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	6 (19,35 %)	6 (15,00 %)
Ожиріння, n (%)	17 (54,84 %)	18 (45,00 %)
Тютюнокуріння, n (%)	8 (25,81 %)	14 (35,00 %)
Фібриляція передсердь, n (%)	4 (12,90 %)	6 (15,00 %)

Таблиця 2. Частота виявлення тривожно-депресивних розладів за HADS у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, n (%)

Показник	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Немає тривоги (норма)	2 (6,45 %)	24 (60,00 %)
Немає депресії (норма)	9 (29,03 %)	19 (47,50 %)
Субклінічно виражена тривога	2 (6,45 %)	11 (27,50 %)
Субклінічно виражена депресія	8 (25,81 %)	10 (25,00 %)
Клінічно виражена тривога	27 (87,10 %)*	5 (12,50 %)
Клінічно виражена депресія	14 (45,16 %)*	11 (27,50 %)

*: вірогідна різниця між 1 та 2 групою ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 Пірсона.

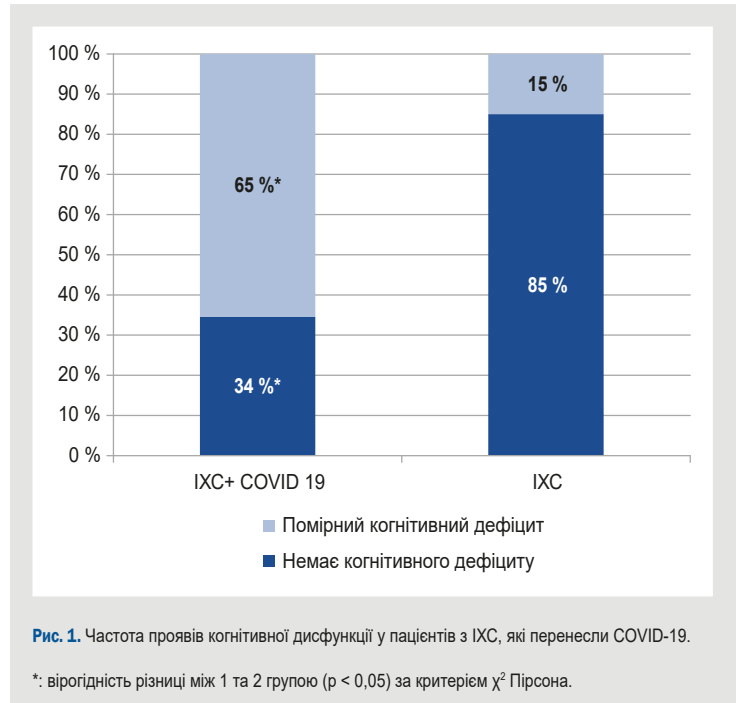
Під час оцінювання когнітивного статусу за шкалою MoCa у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено зниження загального бала порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі: 24 [22; 26] проти 28 [26; 30] балів ($p < 0,05$). Найбільшу різницю між групами визначили за шкалами «Пам'ять», «Мовлення», «Орієнтування».

У більшості пацієнтів з ІХС, котрі перенесли COVID-19, виявлено помірне зниження когнітивної функції – у 23 (74,19 %). Зазначимо, що збережену когнітивну функцію (понад 26 балів за MoCa) визначили у 8 (25,81 %) пацієнтів. У хворих на ІХС без COVID-19 в анамнезі когнітивний дефіцит виявляли достовірно рідше – лише 6 (15,00 %) випадків; збережену когнітивну функцію зафіксовано у 34 (85,00 %) пацієнтів ($\chi^2 = 0,513$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Виявили зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Це свідчить про негативний взаємний вплив тривожно-депресивних порушень і когнітивного дефіциту в пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі COVID-19 наведено в таблиці 3. У результаті аналізу часових параметрів ВСР і в активний, і в пасивний періоди статистично вірогідної різниці групами не виявили.

Аналіз спектральних показників ВСР в активний період показав: у хворих основної групи зафіксовано достовірне збільшення LF, що характеризує симпатичний тонус (на 60,08 %; $U = 296,0$, $p < 0,01$), та HF, що описує парасимпатичний тонус (на 25,86 %; $U = 338,0$, $p < 0,05$).



Встановили також вірогідне збільшення співвідношення LF/HF як найчутливішого показника вегетативного балансу – на 24,13 % ($U = 336,0$, $p < 0,05$). Встановлено зростання стрес-індексу (SI) в 1,84 раза ($U = 388,0$, $p < 0,05$), а також підвищення індексу централізації (IC) в 1,42 раза ($U = 388,0$; $p < 0,05$) у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19.

Таблиця 3. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності COVID-19 в анамнезі, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС + COVID-19, n = 31	2 група ІХС, n = 40
Активний період		
mRR, мс	865,0 [734,0; 931,0]	841,0 [729,0; 830,0]
SDNNi, мс	38,4 [24,7; 56,3]	32,4 [23,0; 42,2]
rMSSD, мс	17,0 [10,0; 25,0]	18,0 [15,0; 25,0]
rMSSD, %	2,9 [1,0; 2,9]	1,1 [0,2; 2,9]
HRVT	18,1 [15,1; 29,3]	15,7 [14,0; 22,0]
HF, мс ²	116,0 [67,0; 293,0]*	86,0 [37,0; 187,0]
LF, мс ²	466,0 [110,0; 876,0]*	186,0 [41,0; 364,0]
LF/HF	2,9 [1,7; 4,5]*	2,2 [1,1; 2,4]
VLF, мс ²	589,0 [354,0; 790,0]*	439,0 [245,0; 589,0]
SI, ум. од.	376,0 [299,0; 587,0]*	204,0 [178,0; 254,0]
IC, ум. од.	0,90 [0,6; 1,3]*	0,63 [0,4; 1,1]
Пасивний період		
mRR, мс	967,0 [805,0; 1083,0]	961,0 [847,0; 1053,0]
SDNN-індекс, мс	29,0 [24,0; 46,0]	33,0 [16,9; 46,6]
rMSSD, мс	21,0 [7,0; 53,0]	21,0 [14,0; 33,0]
rMSSD, %	2,0 [0,5; 12,2]	1,4 [0,5; 10,9]
HRVT	17,5 [10,5; 48,0]	11,9 [9,3; 17,5]
HF, мс ²	414,0 [95,0; 1322,0]*	175,0 [54,0; 555,0]
LF, мс ²	555,0 [161,0; 1723,0]*	110,0 [50,0; 406,0]
LF/HF	2,3 [1,2; 3,2]	1,6 [1,3; 2,1]
VLF, мс ²	1494,0 [405,0; 2335,0]*	545,0 [138,0; 913,0]
SI, ум. од.	342,0 [267,0; 540,0]*	201,0 [167,0; 234,0]
IC, ум. од.	0,7 [0,5; 1,1]	0,5 [0,4; 0,7]

*: вірогідність різниці між 1 та 2 групою ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Вітні.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки тривожно-депресивних, когнітивних порушень і спектральних параметрів ВСР у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19

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

*: $p < 0,05$

У пасивний період визначена подібна спрямованість змін спектральних показників ВСР. Зокрема, встановили достовірне збільшення відносної активності підкіркового симпатичного LF (на 80,18 %; $U = 342,0$, $p < 0,05$) та парасимпатичного нервового центру HF (на 57,73 %; $U = 338,0$, $p < 0,05$), тенденцію до збільшення співвідношення LF/HF (на 30,43 %). Крім того, в пасивний період виявлено вірогідне збільшення VLF, який характеризує активність повільно діючих гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму та дає змогу оцінити ступінь впливу нейрогуморальних факторів (на 63,52 %; $U = 224,0$, $p < 0,01$). Зафіксовано також зростання SI в 1,7 раза ($U = 388,0$; $p < 0,05$) та підвищення IC в 1,4 раза ($U = 388,0$, $p < 0,05$). Це свідчить про значне напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної

системи та переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

У групі хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 встановлено широкий спектр кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і показниками ВСР, що характеризують стан симпатичної та парасимпатичної ланок ВНС і в активний, і в пасивний період (табл. 4).

На відміну від хворих з основної групи, у пацієнтів з ІХС без COVID-19 статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між станом когнітивної функції та спектральними показниками ВСР виявлено лише в пасивний період: HF ($r = +0,33$; $p < 0,05$), LF ($r = +0,34$; $p < 0,05$), VLF ($r = +0,38$; $p < 0,05$). Взаємозв'язок між ТДР і показниками ВСР у цій групі не виявлено.

Обговорення

Відомо, що тривожно-депресивні стани внаслідок активації симпатичної ланки автономної нервової системи, індукції низькоінтенсивного системного запалення, впливу на ендотеліальну дисфункцію та агрегацію тромбоцитів відіграють самостійну патофізіологічну роль у прогресуванні серцево-судинної патології, насамперед ІХС [27]. У нашій роботі встановлено збільшення частоти виявлення та вираженості симптомів тривожно-депресивних розладів із переважанням тривожного компонента у хворих на ІХС із перенесеною коронавірусною хворобою COVID-19. Подібні дані отримали Minglan Wu et al. [28]. Зокрема, дослідники виявили переважання тривожного компонента над депресивним у пост-ковідному періоді.

Відомо, що вищий рівень тривоги у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та COVID-19 пов'язаний зі страхом погіршення загального стану, соціальною ізоляцією, а також медичними втручаннями протягом лікування в гострому періоді. Важливим нейрогуморальним механізмом розвитку ТДР у цих пацієнтів є вплив ренін-ангіотензинової системи на перебіг нейроімунних процесів, пов'язаних із розвитком психо вегетативних порушень. Показано, що знижена регуляція експресії ACE-2 призводить до посилення симпатичної активності, зменшення поглинання триптофану, зниження рівня 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотоніну) у мозку, а отже істотно посилює вразливість психіки до стресових умов. Крім того, гіпоталамічні рецептори ACE-2 впливають на синтез кортикотропін-рилізинг-гормона (CRH), який бере участь у фізіологічній реакції на стрес. Останній шляхом негативних механізмів зворотного зв'язку впливає на біосинтез глюкокортикоїдів, спричиняючи не лише посилення аутоімунних процесів, але й підвищуючи ризик додаткового ураження нейронів центральної нервової системи [29].

У сучасній науковій літературі з'являється все більше відомостей про погіршення стану когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, віку хворих, характеру супутньої патології тощо [8,30]. За даними дослідження А. Jaywant et al., більшість пацієнтів, які перенесли COVID-19, мають помірний когнітивний дефіцит, що здебільшого виявляють за порушенням уваги та виконавчих функцій [31]. Це збігається з результатами нашого дослідження.

Вважають, що причинами когнітивного дефіциту є передусім нейроваскулярна дисфункція, пов'язана з тривалою гіпоксією, активацією системного запалення, підвищенням рівня фібриногену, прозапальних цитокінів, що призводить до дисрегуляції багатьох типів нейронних клітин, порушення гомеостазу та пластичності мієліну, індукції нейротоксичної реактивності астроцитів, пригнічення функції нейронних ланцюгів [32].

Важливу роль у розвитку когнітивного дефіциту після перенесеного COVID-19 відіграють ТДР. Це підтверджено виявленням у нашому дослідженні зворотним кореляційним зв'язком між сумарним рівнем тривоги, депресії та вираженістю когнітивних порушень у хворих на ІХС із перенесеним COVID-19. Такі асоціації встановлені і в інших дослідженнях [30,33]. Так, за даними K. W. Miskowiak et al., когнітивні порушення і пов'язане

з ними зниження якості життя асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії, що виявлено у більшості пацієнтів через чотири місяці після виписки зі стаціонара [33]. Автори наголосили, що встановлений зв'язок має двоспрямований характер: виражені когнітивні порушення посилюють тяжкість тривоги й депресії через труднощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті, а виражені симптоми тривоги й депресії погіршують результати когнітивних тестів.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та перенесеним COVID-19 відомо про негативний прогноз [5,7]. Втім, актуальним залишається вивчення патофізіології регуляторних механізмів серцево-судинної системи після інфікування SARS-CoV-2 та взаємозв'язку ВСР із нейрокогнітивними порушеннями у пацієнтів із супутньою ІХС. Так, у дослідженні D. Acanfora et al. встановлено, що у пацієнтів з ІХС та long-COVID-19 спостерігали вегетативну дисфункцію, що підтверджена змінами співвідношення LF/HF, показників LF, HF і VLF [34]. Ці порушення пояснюються нейротропічним впливом вірусу, а також підвищенням прокоагулянтної активності та наявністю хронічного запального процесу.

У дослідженні В. З. Нетяженка та співавт. встановлено зниження загальної ВСР та послаблення активності парасимпатичної ланки ВНС [35]. Натомість у нашому дослідженні визначили підвищення тону і симпатичного LF, і парасимпатичного HF нервового центру протягом доби. Це можна пояснити вираженішими проявами ТДР, що призводять до зростання вегетативної активності та, як наслідок, ризику розвитку аритмічних порушень і раптової серцевої смерті в пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19, а також свідчать про хронізацію та пролонгацію перебігу ТДР [36]. Ці результати зіставні з даними, що одержані в дослідженні D. Acanfora et al., де також зафіксовано збільшення показників LF, HF і співвідношення LF/HF, що характеризує симпатовагальний дисбаланс. Одночасне підвищення показників LF і HF пояснюється бета-адренергічною стимуляцією та збільшенням вивільнення катехоламінів, що супроводжується активацією прозапальних процесів, а підвищення парасимпатичної ланки при long-COVID-19-синдромі свідчить про поступове одужання пацієнтів [34].

Під час аналізу показників ВСР ми виявили збільшення індексу стресогенності (SI) та індексу централізації (IC), що свідчить про значне переваження вегетативних регуляторних систем і домінування парасимпатичної ланки. Виникнення автономної дисрегуляції може бути проявом саме long-COVID-19-синдрому, в якому беруть участь прозапальні цитокіни, що спричиняють негативний вплив на вагальну стимуляцію завдяки аутоімунним механізмам [37]. Це можна пояснити тим, що вірус SARS-CoV-2 уражає ретикулярну формацію стовбурових структур і призводить до збільшення центральних симпатичних потенціалів з порушенням автономної регуляції серця [38].

У нашому дослідженні встановлено низку кореляційних зв'язків між рівнем ТДР, когнітивних розладів і спектральними показниками ВСР і в активний, і в пасивний період. Цю залежність пояснюємо тим, що спільною патогенетичною ланкою для ІХС і COVID-19 є дезадаптація ВНС, що асоційована з вищою інтенсивністю проявів тривоги та депресії, зниженням когнітивних

здібностей і, як наслідок, гіршим віддаленим клінічним прогнозом хворих [28].

Висновки

1. Порівняно з пацієнтами без COVID-19, у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, виявлено збільшення частоти виявлення та рівня проявів тривожно-депресивних розладів із переважанням тривожного компонента над депресивним, що супроводжувалось збільшенням частоти та вираженості когнітивних порушень.

2. У хворих на ІХС після перенесеного COVID-19 спостерігали підвищення тону підкіркового симпатичного LF і парасимпатичного HF нервового центру протягом доби, активацію повільно діючих гуморальних механізмів регуляції VLF у пасивний період на тлі збільшення індексу стресогенності та індексу централізації. Це свідчить про значне напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

3. У результаті кореляційного аналізу виявили достовірну асоціацію між тривожно-депресивними, когнітивними розладами та вегетативною дисрегуляцією у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19. Це підтверджує спільні патогенетичні ланки виявлених порушень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності комплексного лікування ІХС після перенесеного COVID-19, що спрямоване на корекцію психовегетативних і нейрокогнітивних порушень.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», держреєстрація № 0118U007138 (2018–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 02.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 13.02.2024

Відомості про авторів:

Мануйлов С. М., PhD-аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0008-3073-4538

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about the authors:

Manuilov S. M., MD, PhD-student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Mostovoi YM, Rasputina LV, Didenko DV, Dovhan AO. [Ventricular rhythm disturbances during computer spirometry in patients with stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and functional predictors of occurrence]. *Zaporozhye medical journal.* 2019;21(3):308-13. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169008
3. Fedorov SV. [Ischemic heart disease is the main cause of mortality in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy.* 2022;(2):15-7. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086
4. Sirenko YM. [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy.* 2022;(2):11-4. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084
5. Cherkaskiy VV, Riabokon OV, Riabokon YY. Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia.* 2023;19(3):214-20. doi: 10.14739/2310-1237.2022.3.266544
6. Shishkin A, Lhewa P, Yang C, Gankin Y, Chowell G, Norris M, et al. Excess mortality in Ukraine during the course of COVID-19 pandemic in 2020-2021. *Sci Rep.* 2023;13(1):6917. doi: 10.1038/s41598-023-33113-2
7. Shrestha AB, Mehta A, Pokharel P, Mishra A, Adhikari L, Shrestha S, et al. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):491. doi: 10.3390/diagnostics13030491
8. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020;371:m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981
9. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulopoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16(1):57. doi: 10.1186/s12992-020-00589-w
10. Vannorsdall TD, Brigham E, Fawzy A, Raju S, Gorgone A, Pletnikova A, et al. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022;63(2):133-43. doi: 10.1016/j.jaclp.2021.10.006
11. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LM, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001
12. Carli A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
13. Dziak L, Tsurkalenko O, Chekha K, Suk V. [Modern aspects of neuropathogenesis and neurological manifestations of COVID-19]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 2021;17(2):6-15. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887
14. Alqahtani MS, Abbas M, Alshahrani MY, Alabdullh K, Alqarni A, Alqahtani FF, et al. Effects of COVID-19 on Synaptic and Neuronal Degeneration. *Brain Sci.* 2023;13(1):131. doi: 10.3390/brainsci13010131
15. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HU, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100589. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100589
16. Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Čordić 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. doi: 10.17305/bjbs.2022.7762
17. Kopchak O. [Features of cognitive disorders in COVID-19]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal.* 2021;17(3):12-7. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569
18. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
19. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO. Vegetative and electrical disorders in women with chronic coronary syndrome depending on the state of bone mineral density. *Pathologia.* 2022;19(2):98-103. doi: 10.14739/2310-1237.2022.2.254816
20. Reis Carneiro D, Rocha I, Habek M, Helbok R, Sellner J, Struhal W, et al. Clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection – A systematic review. *Eur J Neurol.* 2023;30(5):1528-39. doi: 10.1111/ene.15714
21. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci.* 2023;245:103071. doi: 10.1016/j.autneu.2022.103071

22. Delgado-Alonso C, Valles-Salgado M, Delgado-Álvarez A, Yus M, Gómez-Ruiz N, Jorquera M, et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res*. 2022;150:40-6. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033)
23. Barrantes FJ. Central Nervous System Targets and Routes for SARS-CoV-2: Current Views and New Hypotheses. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(18):2793-803. doi: [10.1021/acscchemneuro.0c00434](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434)
24. Singh S, Meher N, Mohammed A, Razab MK, Bhaskar LV, Nawi NM. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(5):e30284. doi: [10.1097/MD.00000000000030284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030284)
25. Lundstrom K, Hromić-Jahjefendić A, Bilajac E, Aljabali AA, Baralić K, Sabri NA, et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Signal*. 2023;101:110495. doi: [10.1016/j.cellsig.2022.110495](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110495)
26. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56. doi: [10.1177/1099800419877442](https://doi.org/10.1177/1099800419877442)
27. Hohls JK, Beer K, Arolt V, Haverkamp W, Kuhlmann SL, Martus P, et al. Association between heart-focused anxiety, depressive symptoms, health behaviors and healthcare utilization in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2020;131:109958. doi: [10.1016/j.jpsychores.2020.109958](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109958)
28. Wu M, Shen L, Wang Q, Liu L, Lu S, Jin J, et al. Anxiety and Depression Prevalence and Risk Factors Among Patients With Cardiovascular Diseases in Post-COVID-19 China. *Front Public Health*. 2022;9:758874. doi: [10.3389/fpubh.2021.758874](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.758874)
29. Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, Möller M, Viljoen FP, Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;135:111200. doi: [10.1016/j.biopha.2020.111200](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111200)
30. Vinkers CH, van Amelsvoort T, Bisson JI, Branchi I, Cryan JF, Domschke K, et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;35:12-6. doi: [10.1016/j.euroneuro.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003)
31. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235-40. doi: [10.1038/s41386-021-00978-8](https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8)
32. Quan M, Wang X, Gong M, Wang Q, Li Y, Jia J. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;38:100836. doi: [10.1016/j.lanwpc.2023.100836](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100836)
33. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48. doi: [10.1016/j.euroneuro.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019)
34. Acanfora D, Nolano M, Acanfora C, Colella C, Provitera V, Caporaso G, et al. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022;14(5):1035. doi: [10.3390/v14051035](https://doi.org/10.3390/v14051035)
35. Netiazhenko VZ, Mostovyi SE, Safonova OM. [The impact of COVID-19 upon intracardiac hemodynamics and heart rate variability in stable coronary artery disease patients]. *Ukrainskyi zhurnal sersevo-sudynnoi khirurgii*. 2023;31(1):19-28. Ukrainian. doi: [10.30702/ujcvs/23.31\(01\)/nm009-1928](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(01)/nm009-1928)
36. Singla S, Jhamb S, Singh KD, Kumar A. Depression affects autonomic system of the body? Yes, it does! *J Educ Health Promot*. 2020;9:217. doi: [10.4103/jehp.jehp_627_19](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_627_19)
37. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-7. doi: [10.7861/clinmed.2020-0896](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896)
38. Svitailo VS, Chemych MD, Sayenko OS. [Long-COVID and associated injuries of the cardiovascular and nervous systems]. *Infektsiyni khvorb*. 2023;(4):49-54. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2022.4.13701](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13701)