

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СТАДНІК ОЛЕКСАНДР ІГОРОВИЧ**

УДК 616.12-008.331.1:616.98:578.834.1]-036.8:577.1:577.175.14

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ВУГЛЕВОДНОГО  
ОБМІНУ ТА ФАКТОРИ РОСТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ  
ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19**

галузь знань — 22 «Охорона здоров'я»

спеціальність — 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Олександр СТАДНІК

Науковий керівник — Курята Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор.

Дніпро — 2026

## АНОТАЦІЯ

*Стаднік О.І. Особливості клінічного перебігу, вуглеводного обміну та фактори росту у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19. - Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань - 22 «Охорона здоров'я», спеціальність - 222 «Медицина» - Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2026 р.

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування Дніпровського державного медичного університету.

Дисертаційну роботу присвячено актуальній проблемі сучасної медицини — визначенню особливостей клінічного та психоемоційного стану, когнітивної функції, вуглеводного обміну, функціонального стану нирок і ролі факторів росту у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, підвищенню ефективності їх лікування у постковідному періоді шляхом диференційного вибору медикаментозних засобів. Актуальність дослідження зумовлена тим, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19 зберігаються клінічні, когнітивні, психоемоційні, гемодинамічні та метаболічні порушення, тоді як підходи до їх комплексної оцінки та біомаркерного супроводу залишаються недостатньо визначеними. Особливе значення у цій категорії хворих мають показники вуглеводного обміну, фактори росту, а саме: інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), трансформуючий фактор росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), які відображають поєднання метаболічних змін, активації фіброзу, запалення та взаємозв'язок із порушенням функціонального стану нирок та ремоделюванням органів-мішеней.

Роботу виконано як одноцентрове ретроспективно-проспективне контрольоване дослідження, що дало змогу комплексно охарактеризувати пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19, визначити

взаємозв'язки між клінічними проявами постковідного синдрому, показниками психоемоційного стану, когнітивної функції, вуглеводного обміну та рівнями факторів росту, а також оцінити ефективність додаткової медикаментозної терапії з метаболічною дією. До програми обстеження входили клінічне та фізикальне оцінювання, аналіз гемодинамічних показників, лабораторне визначення глюкози, інсуліну, IGF-1, TGF- $\beta$ 1, розрахунок індексу НОМА-IR, оцінка функції нирок за швидкістю клубочкової фільтрації, а також психометричне тестування із застосуванням шкал оцінки MMSE, PHQ-9 та SSS-8.

Дослідження було двоетапним. На I етапі до аналізу включено 260 пацієнтів, із яких після виключення 10 осіб сформовано дві групи: пацієнти з артеріальною гіпертензією та перенесеним COVID-19 (АГ+/COVID-19+, n=163) і пацієнти без артеріальної гіпертензії з перенесеним COVID-19 (АГ-/COVID-19+, n=87). У межах групи АГ+/COVID-19+ виділено підгрупу пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією (АТ  $\leq$ 140/90 мм рт. ст., n=94) та підгрупу з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АТ >140/90 мм рт. ст., n=69). На II етапі дослідження вивчали особливості клінічної маніфестації постковідного періоду у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, зокрема динаміку клінічних симптомів, показники психоемоційного стану, когнітивної функції, функціонального стану органів-мішеней та вуглеводного обміну. Окремим напрямом було визначення найбільш інформативних показників і пошук потенційних біомаркерів постковідного синдрому, які поєднували б клінічні, метаболічні та органні зміни, насамперед із урахуванням рівнів факторів росту. Додатково проведено оцінку ефективності двох підходів до метаболічної корекції із застосуванням додаткової медикаментозної терапії.

Ретроспективний етап дослідження показав, що у хворих на артеріальну гіпертензію перебіг COVID-19 супроводжувався більш несприятливим ураженням легень і нирок. Надлишкова маса тіла та ожиріння реєструвалися у 52,8% (n=86) пацієнтів з артеріальною гіпертензією проти 33,3% (n=29) у групі

без артеріальної гіпертензії, зниження швидкості клубочкової фільтрації  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — у 31,8% (n=49) проти 19,5% (n=17), а гіперглікемія  $\geq 6,1$  ммоль/л — у 26,4% (n=43) проти 16,1% (n=14). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією також відзначалося більш виражене респіраторне ураження в гострий період COVID-19: медіана обсягу ураження легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії становила 18% [10;30] проти 12% [8;20], а клінічно значуще зниження сатурації кисню SpO<sub>2</sub>  $<92\%$  реєструвалося у 25,2% (n=41) проти 14,9% (n=13). Додатковий аналіз залежно від контролю артеріального тиску показав, що у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією респіраторні прояви були більш вираженими: медіана обсягу ураження легеневої тканини становила 30,0% [15,0;38,8] проти 15,0% [10,0;25,0] у хворих із контрольованою артеріальною гіпертензією, а SpO<sub>2</sub>  $<92\%$  реєструвалася у 34,8% (n=24) проти 18,1% (n=17). Водночас зниження ШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> частіше виявлялося саме у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією — у 40,0% (n=36) проти 20,3% (n=14), що свідчило про доцільність окремої оцінки функціонального стану нирок у хворих, у яких на тлі COVID-19 відзначалася спонтанна нормалізація або зниження артеріального тиску.

На проспективному етапі встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді формувалася більш виражений полісимптомний профіль. У групі АГ+/COVID+ (n=53) підвищена втомлюваність реєструвалася у 92,4% (n=49) пацієнтів, головний біль — у 52,8% (n=28), порушення сну — у 22,6% (n=12), зниження настрою — у 75,5% (n=40). У групі АГ+/COVID- (n=30) головний біль відзначався у 16,7% (n=5), порушення сну — у 3,3% (n=1), при цьому встановлено достовірні міжгрупові відмінності за втомлюваністю, головним болем, порушенням сну та зниженням настрою.

Додатковий аналіз когнітивного та психоемоційного статусу показав, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19 в структурі постковідного синдрому зберігалися клінічно значущі когнітивні, депресивні та

соматизовані порушення. Частка осіб із MMSE <27 балів становила 32,1% (n=17) проти 20,0% (n=6) у групі без перенесеного COVID-19, а середні значення MMSE становили  $26,81 \pm 3,70$  бала проти  $27,37 \pm 0,96$  бала. За шкалою PHQ-9 клінічно значущі депресивні порушення також виявлялися частіше у пацієнтів у постковідному періоді, так само як і більш виражений соматичний дискомфорт за SSS-8, що підтверджувалося як розподілом за ступенем вираженості, так і середніми значеннями за відповідними шкалами. Водночас статистично значущих лінійних зв'язків між вихідними рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску та зазначеними показниками не встановлено. Для САТ коефіцієнти кореляції з MMSE, PHQ-9 та SSS-8 становили  $r = -0,122$  ( $p = 0,386$ ),  $r = 0,176$  ( $p = 0,207$ ) та  $r = 0,040$  ( $p = 0,775$ ) відповідно, а для ДАТ —  $r = -0,022$  ( $p = 0,874$ ),  $r = 0,182$  ( $p = 0,192$ ) та  $r = 0,009$  ( $p = 0,948$ ).

Вивчення вуглеводного обміну показало, що у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді порушення вуглеводного обміну були більш вираженими після середнього перебігу COVID-19 порівняно з легким. У пацієнтів, які перенесли COVID-19 середнього ступеня тяжкості, медіана рівня глюкози крові становила 7,1 [6,2; 8,6] ммоль/л проти 6,2 [5,6; 7,3] ммоль/л після легкого перебігу, середній рівень інсуліну —  $4,73 \pm 0,92$  мкМО/мл проти  $4,21 \pm 0,84$  мкМО/мл, а індекс НОМА-IR —  $1,46 \pm 0,63$  проти  $1,12 \pm 0,47$  відповідно. Це свідчило про більш виражені гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність у пацієнтів після більш тяжкого перебігу COVID-19. Додатково встановлено, що зі зростанням ступеня артеріальної гіпертензії ці зміни посилювалися: у пацієнтів з АГ II ступеня медіана глюкози крові становила 7,0 [6,1; 8,4] ммоль/л проти 6,1 [5,4; 7,2] ммоль/л при АГ I ступеня, частота гіперглікемії — 81,3% (n=26) проти 60,9% (n=14), а індекс НОМА-IR —  $1,46 \pm 0,62$  проти  $1,11 \pm 0,44$ .

Аналіз факторів росту показав, що зниження рівня IGF-1 було пов'язане з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію в

постковідному періоді. Рівень IGF-1 мав статистично значущі зворотні кореляції з НОМА-IR ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ) та інсуліном ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ), а також прямий зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ). У підгрупі пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією ці зв'язки були сильнішими: для НОМА-IR  $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ , для інсуліну  $r = -0,39$ ;  $p = 0,001$ . Водночас зв'язок IGF-1 з рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску був слабким зворотним. ROC-аналіз показав, що IGF-1 мав більш показову діагностичну здатність щодо оцінки ефективності контролю глюкози.

У пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією середній рівень TGF- $\beta$ 1 становив  $152,37 \pm 51,26$  пг/мл, тоді як у хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією —  $189,83 \pm 62,20$  пг/мл; абсолютна міжгрупова різниця складала  $37,46$  пг/мл. При цьому самостійного статистично значущого зв'язку між TGF- $\beta$ 1 і поточними показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску не встановлено: для САТ  $r = 0,01$ ;  $p = 0,935$ , для ДАТ  $r = 0,02$ ;  $p = 0,923$ . Водночас виявлено прямий зв'язок між TGF- $\beta$ 1 та рівнем глюкози крові ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,049$ ), а також статистично значущі прямі зв'язки з індексом НОМА-IR ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) і концентрацією інсуліну ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ). Крім того, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між TGF- $\beta$ 1 та швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$ ). Отримані дані дозволили розглядати TGF- $\beta$ 1 як окремий маркер постковідного синдрому, що відображає фібротичні, метаболічні, ниркові і судинні зміни.

У проспективній частині дослідження застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося більш вираженою позитивною динамікою когнітивної функції, зменшенням частоти головного болю та додатковим зниженням артеріального тиску. Частота головного болю у групі втручання зменшилася з  $53,6\%$  ( $n=15$ ) до  $21,4\%$  ( $n=6$ ), причому статистично значуще внутрішньогрупове зниження відзначалося лише в цій групі ( $p=0,027$ ). Приріст показника за шкалою

MMSE у групі втручання перевищував контроль на 1,5 бала ( $p=0,03$ ). Наприкінці спостереження систолічний артеріальний тиск у групі втручання був нижчим на 5,4 мм рт. ст. ( $p=0,02$ ), а діастолічний — на 3,0 мм рт. ст. ( $p=0,05$ ) без змін базисної антигіпертензивної терапії.

Додаткове застосування мельдонію на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося зниженням рівнів глюкози, інсуліну та НОМА-IR. За кінцевими значеннями інсуліну та НОМА-IR сформувалися міжгрупові відмінності. Рівень глюкози у групі втручання знизився з 6,08 [3,4; 8,9] до 5,06 [4,32; 6,98] ммоль/л, рівень інсуліну — з 4,39 [3,0; 5,4] до 3,31 [2,5; 4,2] мкМО/мл, а індекс НОМА-IR — з 1,22 [0,45; 2,06] до 0,78 [0,53; 1,21]. У контрольній групі також спостерігалось зниження глюкози та НОМА-IR, однак кінцеві значення інсуліну і НОМА-IR були достовірно нижчими в групі втручання ( $p = 0,0095$  для обох показників). На тлі лікування в обох групах відзначалося підвищення рівня IGF-1, але приріст був більш вираженим у пацієнтів, які отримували мельдоній: з 87,61 [37;159] до 98,68 [41;173] нг/мл. Встановлено прямі зв'язки між змінами НОМА-IR та змінами рівня інсуліну ( $r_s = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ), а також глюкози ( $r_s = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ); кінцевий рівень інсуліну після лікування прямо корелював із НОМА-IR ( $r_s = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). Достовірного зв'язку між змінами НОМА-IR та рівнем IGF-1 не встановлено ( $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,246$ ), що свідчило про відсутність незалежного внеску IGF-1 у короткострокову динаміку інсулінорезистентності на цьому етапі спостереження.

**Наукова новизна.** Вперше у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, встановлено, що зниження рівня IGF-1 асоціюється не лише з порушеннями вуглеводного обміну, а й зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та показниками артеріального тиску, зокрема із систолічним і діастолічним артеріальним тиском, що розширює уявлення про його значення як інтегрального маркера метаболічних, ниркових і гемодинамічних змін. Це дає можливість розглядати IGF-1 як окремий маркер постковідного синдрому.

Уперше показано, що у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну, а і з погіршенням функції нирок та показниками артеріального тиску.

Вперше у проспективному дослідженні у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, встановлено, що додаткове застосування мельдонію на фоні незмінної базисної терапії супроводжується нормалізацією індексу НОМА-IR та рівня інсуліну, а також додатковим впливом на рівень IGF-1 порівняно з контрольною групою.

Набули подальшого розвитку дані щодо когнітивних, психоемоційних і соматичних порушень у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, оскільки встановлено відсутність статистично значущого лінійного зв'язку між вихідним рівнем артеріального тиску та показниками MMSE, PHQ-9 і SSS-8.

Запропоновано використання комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у хворих на АГ, що перенесли COVID-19.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Одержані результати розширюють можливості клінічної оцінки стану хворих на АГ, що перенесли COVID-19, за рахунок комплексного врахування клінічних проявів, показників вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, когнітивного та психоемоційного статусу, а також рівнів IGF-1 і TGF- $\beta$ 1.

Показано, що у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, визначення рівнів IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 доповнює оцінку метаболічних і ниркових порушень. Зниження IGF-1 асоціюється з більш несприятливими змінами вуглеводного обміну, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та показниками артеріального тиску, тоді як підвищення TGF- $\beta$ 1 пов'язане з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок за відсутності самостійного зв'язку з поточними показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску. Це дозволяє використовувати зазначені показники для більш повної характеристики клініко-метаболічного профілю хворих.

Встановлено, що IGF-1 є найбільш інформативним лабораторним показником щодо виявлення гіперглікемії серед досліджених маркерів у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, що може бути використано для виділення пацієнтів із більш несприятливим метаболічним профілем.

Результати ретроспективного етапу дослідження дають можливість виділяти серед хворих на АГ, що перенесли COVID-19, осіб з вищою ймовірністю несприятливих метаболічних і ниркових змін, зокрема за наявності гіперглікемії, зниження швидкості клубочкової фільтрації, надлишкової маси тіла або ожиріння, а також більш вираженого респіраторного ураження в гострий період інфекції.

Показано доцільність персоніфікованого підходу до додаткової метаболічної корекції у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, з урахуванням переважаючого клініко-функціонального профілю. Застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося більш вираженою позитивною динамікою когнітивної функції, зниженням частоти головного болю та більш суттєвим зниженням артеріального тиску. Додаткове застосування мельдонію супроводжувалося більш вираженим зниженням рівнів інсуліну та НОМА-IR, а також підвищенням рівня IGF-1.

Отримані дані можуть бути використані в практичній роботі лікарів-терапевтів, сімейних лікарів та лікарів внутрішньої медицини при обстеженні, визначенні груп ризику, моніторингу та виборі додаткових підходів до лікування хворих на АГ, що перенесли COVID-19.

*Ключові слова: артеріальна гіпертензія, постковідний синдром, COVID-19, вуглеводний обмін, IGF-1, TGF- $\beta$ 1, когнітивна функція, психоемоційний стан.*

## ANNOTATION

*Stadnik O.I. Features of the clinical course, carbohydrate metabolism and growth factors in patients with arterial hypertension who have suffered COVID-19. - Manuscript.*

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Health Care", specialty - 222 "Medicine" - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026

The dissertation research was carried out at the Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the Functioning of the Dnipro State Medical University

The dissertation addresses a relevant problem of modern internal medicine, namely the identification of the clinical, psycho-emotional, cognitive, metabolic, and renal features, as well as the role of growth factors, in patients with arterial hypertension who had COVID-19, and the improvement of treatment effectiveness in the post-COVID period through a differentiated selection of pharmacological agents.

The relevance of the study is determined by the fact that patients with arterial hypertension after COVID-19 continue to demonstrate persistent clinical, cognitive, psycho-emotional, hemodynamic, and metabolic disturbances, whereas approaches to their comprehensive assessment and biomarker support remain insufficiently defined. Of particular interest in this category of patients are indicators of carbohydrate metabolism and growth factors, namely insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1), which may reflect the interplay between metabolic changes, fibrotic activity, inflammation, impaired renal functional status, and target organ remodeling.

The study was designed as a single-centre retrospective-prospective controlled investigation, which enabled a comprehensive characterization of patients with arterial hypertension who had COVID-19, the assessment of associations between post-COVID clinical manifestations, psycho-emotional status, cognitive function, carbohydrate metabolism, and growth factor levels, as well as the evaluation of the

effectiveness of additional metabolically oriented pharmacological therapy. The examination programme included clinical assessment, analysis of haemodynamic parameters, laboratory measurement of glucose, insulin, IGF-1, and TGF- $\beta$ 1, calculation of the HOMA-IR index, evaluation of renal function by glomerular filtration rate, and psychometric testing using the MMSE, PHQ-9, and SSS-8 scales.

The study consisted of two stages. At stage I, 260 patients were included; after the exclusion of 10 individuals, two groups were formed: patients with arterial hypertension and prior COVID-19 (AH+/COVID-19+, n = 163) and patients without arterial hypertension but with prior COVID-19 (AH-/COVID-19+, n = 87). Within the AH+/COVID-19+ group, patients with controlled arterial hypertension (BP  $\leq$  140/90 mmHg, n = 94) and uncontrolled arterial hypertension (BP > 140/90 mmHg, n = 69) were identified. At stage II, the clinical manifestations of the post-COVID period in patients with arterial hypertension were studied, including the dynamics of clinical symptoms, psycho-emotional status, cognitive function, target organ functional status, and carbohydrate metabolism. A separate objective of the study was to identify the most informative indicators and search for potential biomarkers of post-COVID syndrome that integrate clinical, metabolic, and organ-related changes, with particular emphasis on growth factors. In addition, the effectiveness of two approaches to additional metabolic correction was evaluated.

The retrospective stage demonstrated that in patients with arterial hypertension, the course of COVID-19 was associated with more pronounced pulmonary and renal involvement. Overweight and obesity were observed in 52.8% (n = 86) of patients with arterial hypertension versus 33.3% (n = 29) in patients without arterial hypertension; decreased glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was found in 31.8% (n = 49) versus 19.5% (n = 17), and hyperglycaemia  $\geq$  6.1 mmol/L in 26.4% (n = 43) versus 16.1% (n = 14), respectively. Patients with arterial hypertension also had more pronounced respiratory impairment during the acute period of COVID-19: the median extent of pulmonary involvement on computed tomography was 18% [10; 30] versus 12% [8; 20], and clinically significant oxygen desaturation, defined as SpO<sub>2</sub> < 92%,

was recorded in 25.2% (n = 41) versus 14.9% (n = 13). Additional analysis according to blood pressure control showed that respiratory manifestations were more severe in patients with uncontrolled arterial hypertension: the median extent of lung involvement was 30.0% [15.0; 38.8] versus 15.0% [10.0; 25.0] in patients with controlled arterial hypertension, and SpO<sub>2</sub> < 92% was recorded in 34.8% (n = 24) versus 18.1% (n = 17). At the same time, decreased glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was more frequently detected in patients with controlled arterial hypertension, 40.0% (n = 36) versus 20.3% (n = 14), indicating the need for separate assessment of renal functional status in patients who experienced spontaneous normalization or reduction of blood pressure during COVID-19.

At the prospective stage, patients with arterial hypertension in the post-COVID period were found to have a more pronounced polysymptomatic profile. In the AH+/COVID+ group (n = 53), increased fatigue was observed in 92.4% (n = 49), headache in 52.8% (n = 28), sleep disturbances in 22.6% (n = 12), and low mood in 75.5% (n = 40). In the AH+/COVID- group (n = 30), headache was observed in 16.7% (n = 5) and sleep disturbances in 3.3% (n = 1), with significant between-group differences for fatigue, headache, sleep disturbances, and low mood.

Further analysis of cognitive and psycho-emotional status showed that clinically significant cognitive impairment, depressive symptoms, and somatization persisted in the structure of post-COVID syndrome in patients with arterial hypertension. The proportion of patients with MMSE < 27 points was 32.1% (n = 17) versus 20.0% (n = 6) in patients without prior COVID-19, while the mean MMSE score was 26.81 ± 3.70 versus 27.37 ± 0.96 points. According to the PHQ-9, clinically relevant depressive symptoms were also more frequent in patients in the post-COVID period, as was more pronounced somatic discomfort according to the SSS-8. At the same time, no statistically significant linear associations were found between baseline systolic or diastolic blood pressure and MMSE, PHQ-9, or SSS-8 scores. For systolic blood pressure, the correlation coefficients with MMSE, PHQ-9, and SSS-8 were r = -0.122 (p = 0.386), r = 0.176 (p = 0.207), and r = 0.040 (p = 0.775), respectively; for diastolic

blood pressure, they were  $r = -0.022$  ( $p = 0.874$ ),  $r = 0.182$  ( $p = 0.192$ ), and  $r = 0.009$  ( $p = 0.948$ ).

The assessment of carbohydrate metabolism showed that in patients with arterial hypertension in the post-COVID period, disturbances of carbohydrate metabolism were more pronounced after moderate COVID-19 than after mild disease. In patients with prior moderate COVID-19, the median glucose level was 7.1 [6.2; 8.6] mmol/L versus 6.2 [5.6; 7.3] mmol/L after mild disease; the mean insulin level was  $4.73 \pm 0.92$   $\mu$ IU/mL versus  $4.21 \pm 0.84$   $\mu$ IU/mL; and the HOMA-IR index was  $1.46 \pm 0.63$  versus  $1.12 \pm 0.47$ , respectively. These data indicate more pronounced hyperglycaemia, hyperinsulinaemia, and insulin resistance in patients after a more severe course of COVID-19. It was also established that these changes became more pronounced with increasing grade of arterial hypertension: in patients with grade II hypertension, the median glucose level was 7.0 [6.1; 8.4] mmol/L versus 6.1 [5.4; 7.2] mmol/L in grade I hypertension, the frequency of hyperglycaemia was 81.3% ( $n = 26$ ) versus 60.9% ( $n = 14$ ), and the HOMA-IR index was  $1.46 \pm 0.62$  versus  $1.11 \pm 0.44$ .

Analysis of growth factors demonstrated that decreased IGF-1 was associated with more pronounced disturbances of carbohydrate metabolism and reduced renal functional status in patients with arterial hypertension in the post-COVID period. IGF-1 showed statistically significant inverse correlations with HOMA-IR ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.001$ ) and insulin ( $r = -0.31$ ;  $p < 0.001$ ), and a direct correlation with glomerular filtration rate ( $r = 0.33$ ;  $p < 0.001$ ). In patients with uncontrolled arterial hypertension, these associations were stronger:  $r = -0.42$  ( $p < 0.001$ ) for HOMA-IR and  $r = -0.39$  ( $p = 0.001$ ) for insulin. At the same time, the association between IGF-1 and systolic and diastolic blood pressure was weak and inverse. ROC analysis showed that IGF-1 had the highest informative value among the studied markers for identifying impaired glucose control.

In patients with controlled arterial hypertension, the mean TGF- $\beta$ 1 level was  $152.37 \pm 51.26$  pg/mL, whereas in patients with uncontrolled arterial hypertension it was  $189.83 \pm 62.20$  pg/mL, with an absolute between-group difference of 37.46 pg/mL.

At the same time, no independent statistically significant association was found between TGF- $\beta$ 1 and current systolic or diastolic blood pressure: for systolic blood pressure,  $r = 0.01$  ( $p = 0.935$ ), and for diastolic blood pressure,  $r = 0.02$  ( $p = 0.923$ ). However, a direct correlation was established between TGF- $\beta$ 1 and glucose level ( $r = 0.38$ ;  $p = 0.049$ ), as well as statistically significant direct correlations with HOMA-IR ( $r = 0.35$ ;  $p < 0.001$ ) and insulin ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.001$ ). In addition, an inverse correlation was found between TGF- $\beta$ 1 and glomerular filtration rate ( $r = -0.38$ ;  $p < 0.001$ ). These findings support the consideration of TGF- $\beta$ 1 as a marker of post-COVID syndrome reflecting fibrotic, metabolic, renal, and vascular changes.

In the prospective part of the study, the use of a combination of L-arginine, L-carnitine, and coenzyme Q10 on the background of unchanged basic therapy was associated with more pronounced improvement in cognitive function, a reduction in headache frequency, and an additional decrease in blood pressure. The frequency of headache in the intervention group decreased from 53.6% ( $n = 15$ ) to 21.4% ( $n = 6$ ), with statistically significant within-group reduction observed only in this group ( $p = 0.027$ ). The increase in MMSE score in the intervention group exceeded that in the control group by 1.5 points ( $p = 0.03$ ). At the end of follow-up, systolic blood pressure in the intervention group was lower by 5.4 mmHg ( $p = 0.02$ ), and diastolic blood pressure by 3.0 mmHg ( $p = 0.05$ ), without changes in baseline antihypertensive therapy.

Additional use of meldonium on the background of unchanged basic therapy was associated with reductions in glucose, insulin, and HOMA-IR. Based on final values, between-group differences were formed for insulin and HOMA-IR. In the intervention group, glucose decreased from 6.08 [3.4; 8.9] to 5.06 [4.32; 6.98] mmol/L, insulin from 4.39 [3.0; 5.4] to 3.31 [2.5; 4.2]  $\mu$ IU/mL, and HOMA-IR from 1.22 [0.45; 2.06] to 0.78 [0.53; 1.21]. In the control group, reductions in glucose and HOMA-IR were also observed; however, the final insulin and HOMA-IR values were significantly lower in the intervention group ( $p = 0.0095$  for both indicators). During treatment, IGF-1 increased in both groups, but the increase was more pronounced in patients receiving

meldonium, from 87.61 [37; 159] to 98.68 [41; 173] ng/mL. Direct correlations were found between changes in HOMA-IR and changes in insulin ( $r_s = 0.75$ ;  $p < 0.001$ ) and glucose ( $r_s = 0.91$ ;  $p < 0.001$ ), while final insulin levels directly correlated with HOMA-IR after treatment ( $r_s = 0.92$ ;  $p < 0.001$ ). No significant association was established between changes in HOMA-IR and IGF-1 ( $r_s = 0.25$ ;  $p = 0.246$ ), indicating the absence of an independent contribution of IGF-1 to short-term changes in insulin resistance at this stage of follow-up.

**Scientific novelty.** For the first time, in patients with arterial hypertension who had COVID-19, it was established that a decrease in IGF-1 is associated not only with disturbances of carbohydrate metabolism but also with reduced glomerular filtration rate and blood pressure parameters, including systolic and diastolic blood pressure, which expands the understanding of its role as an integral marker of metabolic, renal, and haemodynamic changes. This supports the consideration of IGF-1 as a marker of post-COVID syndrome.

For the first time, it was shown that in patients with arterial hypertension who had COVID-19, increased TGF- $\beta$ 1 is associated with disturbances of carbohydrate metabolism, as well as with worsening renal function and blood pressure parameters.

For the first time, in a prospective study of patients with arterial hypertension who had COVID-19, it was established that the additional use of meldonium on the background of unchanged basic therapy is accompanied by normalization of HOMA-IR and insulin levels, as well as by an additional effect on IGF-1 compared with the control group.

The data on cognitive, psycho-emotional, and somatic disturbances in patients with arterial hypertension who had COVID-19 were further developed by demonstrating the absence of a statistically significant linear association between baseline blood pressure and MMSE, PHQ-9, and SSS-8 scores.

The use of a combination of L-arginine, L-carnitine, and coenzyme Q10 in patients with arterial hypertension who had COVID-19 was substantiated.

**Practical significance of the obtained results.** The obtained findings expand the possibilities for clinical assessment of patients with arterial hypertension who had COVID-19 through a comprehensive evaluation of clinical manifestations, carbohydrate metabolism, renal functional status, cognitive and psycho-emotional status, as well as IGF-1 and TGF- $\beta$ 1 levels.

It was shown that in patients with arterial hypertension who had COVID-19, determination of IGF-1 and TGF- $\beta$ 1 complements the assessment of metabolic and renal disturbances. Reduced IGF-1 is associated with more unfavourable changes in carbohydrate metabolism, decreased glomerular filtration rate, and blood pressure parameters, whereas increased TGF- $\beta$ 1 is associated with more pronounced disturbances of carbohydrate metabolism and reduced renal functional status in the absence of an independent association with current systolic and diastolic blood pressure. This allows these indicators to be used for a more complete characterization of the clinical and metabolic profile of patients.

It was established that IGF-1 is the most informative laboratory marker among those studied for identifying hyperglycaemia in patients with arterial hypertension who had COVID-19, which may be useful for detecting patients with a more unfavourable metabolic profile.

The results of the retrospective stage make it possible to identify among patients with arterial hypertension who had COVID-19 those with a higher probability of unfavourable metabolic and renal changes, particularly in the presence of hyperglycaemia, decreased glomerular filtration rate, overweight or obesity, and more pronounced respiratory involvement during the acute period of infection.

The expediency of a personalized approach to additional metabolic correction in patients with arterial hypertension who had COVID-19, taking into account the predominant clinical and functional profile, was demonstrated. The use of a combination of L-arginine, L-carnitine, and coenzyme Q10 on the background of unchanged basic therapy was associated with more pronounced improvement in cognitive function, a reduction in headache frequency, and a greater decrease in blood

pressure. Additional use of meldonium was associated with a more pronounced reduction in insulin and HOMA-IR, as well as an increase in IGF-1.

The obtained data may be used in the practical work of internists, family physicians, and general practitioners for examination, risk identification, monitoring, and selection of additional treatment approaches in patients with arterial hypertension who had COVID-19.

*Key words: arterial hypertension, post-COVID syndrome, COVID-19, carbohydrate metabolism, IGF-1, TGF- $\beta$ 1, cognitive function, psychoemotional status.*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати*

1. Kuryata O.V., Frolova Ye.O., Stadnyk O.I., Semenov V.V. COVID-19 and arterial hypertension: whether normal blood pressure is a sign of a benign course of COVID-19. *Медичні перспективи*. 2023;28(4):66–71. DOI:10.26641/2307-0404.2023.4.294029 (*Дисертант: проведено аналіз клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від рівня артеріального тиску, узагальнено результати та підготовлено матеріали до публікації*).
2. Kuryata O., Mytrokhina O., Kushnir Y., Stadnyk O. Post-COVID syndrome: status of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and stable ischemic heart disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):25–32. DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1354. (*Дисертант: здійснено збір та аналіз клініко-лабораторних даних, проведено оцінку показників вуглеводного обміну, статистичну обробку результатів та підготовлено текст публікації*).
3. Курята О., Стаднік О. Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024;1:44–51. DOI: 10.30841/2786-720X.1.2024.300442 (*Дисертант: проведено оцінку когнітивного та психоемоційного статусу пацієнтів, проаналізовано вплив лікування на відповідні показники, виконано статистичну обробку й підготовлено статтю*).
4. Курята О.В., Митрохіна О.С., Стаднік О.І. Трансформуючий фактор росту бета-1 при артеріальній гіпертензії у хворих, що перенесли COVID-19. *Медичні перспективи*. 2025;30(2):53–60. DOI:10.26641/2307-0404.2025.2.333373. (*Дисертант: виконано аналіз ролі TGF- $\beta$ 1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді, проведено інтерпретацію результатів, статистичну обробку та підготовлено публікацію*).

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

5. Kuryata Olexandr, Frolova Yevheniia, Stadnyk Olexandr, Semenov Viktor. Clinical course of COVID-19 depending on presence of hypertension and blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl. 3):e184–e185. doi: 10.1097/01.hjh.0000940780.76966.45.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП .....	24
РОЗДІЛ 1. ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	32
1.1. COVID-19 та постковідний період у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: проблемні питання та перспективні напрямки дослідження .	32
1.2. Клінічні прояви постковідного періоду при артеріальній гіпертензії: кластерність симптомів, роль прогностичних критеріїв та біомаркерів.....	36
1.3. Біомаркери (метаболичні, фібротичні, кардіоваскулярні) та підходи до лікування при артеріальній гіпертензії у постковідному періоді .....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	55
2.1. Дизайн дослідження .....	55
2.2. Загальна характеристика хворих та груп обстежених .....	62
2.3. Методи дослідження.....	66
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ).....	74
3.1. Клінічний перебіг та лабораторні показники при COVID-19 у хворих на артеріальну гіпертензію .....	75
3.2. Узагальнення результатів .....	89
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ, КОГНІТИВНА ФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19 .....	92
4.1. Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих, які перенесли COVID-19. ....	93
4.2. Особливості когнітивної функції та психоемоційного стану хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19.....	98

4.3. Узагальнення результатів .....	104
РОЗДІЛ 5. СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА РІВЕНЬ ФАКТОРІВ РОСТУ (IGF-1, TGF- $\beta$ 1) У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	106
5.1. Рівень інсуліну, глікемії, інсулінорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.....	108
5.2. Інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.....	119
5.3. Рівень трансформуючого фактора росту $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.....	127
5.4. Узагальнення результатів .....	135
РОЗДІЛ 6. ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, ШЛЯХОМ ПОЛІПШЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ВПЛИВУ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН.....	138
6.1. Вплив комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на клінічну маніфестацію, депресивні розлади та когнітивну функцію у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.....	141
6.2. Стан вуглеводного обміну та рівень інсуліноподібного фактора росту у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, на фоні медикаментозного лікування.....	155
6.3. Узагальнення результатів .....	164
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	165
ВИСНОВКИ .....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ .....	190

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

АТ – артеріальний тиск

AUC – площа під ROC-кривою

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ІМТ – індекс маси тіла

IQR – міжквартильний розмах

IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту 1

НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination)

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

PHQ-9 – опитувальник здоров'я пацієнта, 9 пунктів (Patient Health Questionnaire-9)

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

Q10 – коензим Q10

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ROC – receiver operating characteristic

САТ – систолічний артеріальний тиск

СРП – С-реактивний протеїн

SpO<sub>2</sub> – сатурація кисню капілярної крові

SSS-8 – коротка шкала соматичних симптомів, 8 пунктів (Somatic Symptom

Scale-8)

TGF- $\beta$ 1 – трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ХХН – хронічна хвороба нирок

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

n – кількість спостережень

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми.**

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала одним із провідних викликів для сучасної медицини. Незважаючи на завершення гострого етапу пандемії, у значної частини пацієнтів після перенесеної інфекції зберігаються клінічні, метаболічні, когнітивні та психоемоційні порушення. Особливу увагу в цій структурі привертають хворі на артеріальну гіпертензію, оскільки саме ця категорія пацієнтів характеризується високою частотою серцево-судинних і метаболічних ускладнень та зі збереженням клінічної маніфестації після перенесеного COVID-19.

У хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, поряд із порушеннями контролю артеріального тиску можуть зберігатися астеничні прояви, головний біль, порушення сну, зниження настрою, когнітивні скарги, а також зміни вуглеводного обміну і функціонального стану нирок. Це свідчить про системний характер змін у цієї категорії пацієнтів і потребує комплексного клінічного аналізу.

Окремого обґрунтування потребує вивчення когнітивних та психоемоційних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді. Після перенесеного COVID-19 у таких пацієнтів нерідко зберігаються порушення уваги, пам'яті, сну, зниження настрою, астеничні та соматизовані прояви, які не лише знижують якість життя, а й можуть ускладнювати контроль основного захворювання. При цьому зазначені зміни часто мають не ізольований, а кластерний характер, формуючи поєднання когнітивних, психоемоційних і соматичних проявів різного ступеня вираженості. Це визначає доцільність комплексної оцінки когнітивного та психоемоційного статусу у структурі загального клінічного аналізу хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, та створює підґрунтя для персоніфікації подальших підходів до лікування.

Одним із важливих напрямів дослідження є оцінка порушень вуглеводного обміну, оскільки після перенесеного COVID-19 у хворих на артеріальну гіпертензію можуть формуватися гіперглікемія, інсулінорезистентність та інші прояви метаболічної дезадаптації. Не менш значущим є вивчення факторів росту, зокрема інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) і трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), які можуть відображати поєднання метаболічних, ниркових, судинних і фібротичних змін у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.

Поряд із цим актуальним залишається питання диференційованого підходу до лікування таких пацієнтів з урахуванням переважаючих клінічних і метаболічних порушень. Усе зазначене обумовлює актуальність вивчення клінічного перебігу, показників вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, когнітивного та психоемоційного статусу, а також ролі IGF-1 і TGF- $\beta 1$  у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

«Спадкові чинники, особливості судин, тромбоцитарної ланки гемостазу та їх регуляції в залежності від клінічної форми ІХС: оптимізація лікування, прогноз та профілактика ускладнень» (№ держреєстрації 0117U004202, термін виконання — з 01.01.2017 р. по 31.12.2021 р., та продовжена з 01.01.2022 р. по 01.11.2024 р.), «Кардіоваскулярний ризик, судинний патерн, маркери фіброзу та обміну жирової тканини у хворих на серцево-судинні захворювання в умовах коморбідності» (№ держреєстрації 0118U006632, термін виконання — з 01.01.2023 р. по 01.11.2025 р.

Тема дисертаційної роботи відповідає основним напрямам зазначеної науково-дослідної роботи та є фрагментом комплексного вивчення клінічних, метаболічних і судинних порушень у хворих. Автором досліджено особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих, що перенесли COVID-19, з оцінкою показників вуглеводного обміну, функціонального стану нирок,

когнітивного та психоемоційного статусу, а також ролі інсуліноподібного фактора росту 1 і трансформуючого фактора росту  $\beta 1$ .

**Мета дослідження** — визначити особливості клінічного перебігу, психологічного стану, вуглеводного обміну та рівень факторів росту у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, та розробити медикаментозні підходи до підвищення ефективності лікування.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити особливості клінічного перебігу, метаболічних проявів та функцію нирок у хворих на COVID-19 з АГ, та вивчити роль ефективності контролю артеріального тиску у цієї категорії хворих на перебіг захворювання(на підставі ретроспективного аналізу).
2. Визначити особливості клінічного перебігу, психологічного стану та когнітивної функції у хворих на АГ, які перенесли COVID-19.
3. Вивчити особливості вуглеводного обміну у хворих на АГ, які перенесли COVID-19, на підставі визначення рівня глюкози, інсуліну та інсулінорезистентності.
4. Вивчити рівень інсуліноподібного фактора росту 1 і трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  у хворих на АГ, які перенесли COVID-19, та визначити їх прогностичне значення.
5. Обґрунтувати персоніфікований підхід до медикаментозного лікування хворих на АГ, які перенесли COVID-19, залежно від клінічного, психоемоційного профілю та метаболічних порушень.

*Об'єкт дослідження* — артеріальна гіпертензії та постковідний період.

*Предмет дослідження* — клінічні, метаболічні, когнітивні, психоемоційні та соматичні особливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19, рівні факторів росту: інсуліноподібного фактора росту 1 і трансформуючого фактора росту -  $\beta 1$ , а також ефективність медикаментозного лікування у хворих на АГ в постковідному періоді.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, встановлено, що зниження рівня IGF-1 асоціюється не лише з порушеннями вуглеводного обміну, а й зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та показниками артеріального тиску, зокрема із систолічним і діастолічним артеріальним тиском, що розширює уявлення про його значення як інтегрального маркера метаболічних, ниркових і гемодинамічних змін. Це дає можливість розглядати IGF-1 як окремий маркер постковідного синдрому.

Уперше показано, що у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну, а і з погіршенням функції нирок та показниками артеріального тиску.

Вперше у проспективному дослідженні у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, встановлено, що додаткове застосування мельдонію на фоні незмінної базисної терапії супроводжується нормалізацією індексу НОМА-IR та рівня інсуліну, а також додатковим впливом на рівень IGF-1 порівняно з контрольною групою.

Набули подальшого розвитку дані щодо когнітивних, психоемоційних і соматичних порушень у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, оскільки встановлено відсутність статистично значущого лінійного зв'язку між вихідним рівнем артеріального тиску та показниками MMSE, PHQ-9 і SSS-8.

Запропоновано використання комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у хворих на АГ, що перенесли COVID-19.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Одержані результати розширюють можливості клінічної оцінки стану хворих на АГ, що перенесли COVID-19, за рахунок комплексного врахування клінічних проявів, показників вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, когнітивного та психоемоційного статусу, а також рівнів IGF-1 і TGF- $\beta$ 1.

Показано, що у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, визначення рівнів IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 доповнює оцінку метаболічних і ниркових порушень. Зниження

IGF-1 асоціюється з більш несприятливими змінами вуглеводного обміну, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та показниками артеріального тиску, тоді як підвищення TGF- $\beta$ 1 пов'язане з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок за відсутності самостійного зв'язку з поточними показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску. Це дозволяє використовувати зазначені показники для більш повної характеристики клініко-метаболічного профілю хворих.

Встановлено, що IGF-1 є найбільш інформативним лабораторним показником щодо виявлення гіперглікемії серед досліджених маркерів у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, що може бути використано для виділення пацієнтів із більш несприятливим метаболічним профілем.

Результати ретроспективного етапу дослідження дають можливість виділяти серед хворих на АГ, що перенесли COVID-19, осіб з вищою ймовірністю несприятливих метаболічних і ниркових змін, зокрема за наявності гіперглікемії, зниження швидкості клубочкової фільтрації, надлишкової маси тіла або ожиріння, а також більш вираженого респіраторного ураження в гострий період інфекції.

Показано доцільність персоніфікованого підходу до додаткової метаболічної корекції у хворих на АГ, що перенесли COVID-19, з урахуванням переважаючого клініко-функціонального профілю. Застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося більш вираженою позитивною динамікою когнітивної функції, зниженням частоти головного болю та більш суттєвим зниженням артеріального тиску. Додаткове застосування мельдонію супроводжувалося більш вираженим зниженням рівнів інсуліну та HOMA-IR, а також підвищенням рівня IGF-1.

Отримані дані можуть бути використані в практичній роботі лікарів-терапевтів, сімейних лікарів та лікарів внутрішньої медицини при обстеженні,

визначенні груп ризику, моніторингу та виборі додаткових підходів до лікування хворих на АГ, що перенесли COVID-19.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора О.В. Куряти.

Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури та узагальнення сучасних даних з проблеми артеріальної гіпертензії при COVID-19 та у постковідному періоді. Самостійно визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн, сформовано програму обстеження пацієнтів та проведено клінічне спостереження.

Здобувачем особисто здійснено відбір пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення, збір скарг і анамнезу, аналіз медичної документації, клінічне обстеження, оцінку когнітивного, емоційного та соматичного стану, формування дослідних груп, а також динамічне спостереження за хворими у проспективному фрагменті дослідження.

Автор брав безпосередню участь у зборі, систематизації та первинній обробці клінічних, лабораторних та інструментальних даних, у тому числі показників вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 і трансформуючого фактора росту  $\beta 1$ , а також результатів психометричного тестування.

Здобувачем самостійно проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації. Автором підготовлено всі розділи дисертаційної роботи, тези доповідей і наукові публікації за темою дослідження.

Ідеї та наукові положення, викладені в дисертації, належать автору. Науковому керівнику належать консультативна допомога, участь в обговоренні концепції дослідження та редакційне опрацювання матеріалів. Співавторам публікацій належать консультативна допомога, участь в обговоренні окремих результатів та редакційне опрацювання матеріалів.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на науково-практичній конференції «Респіраторні питання 2023» — «Контроль артеріального тиску у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (2023); на XXV Національному конгресі кардіологів України «Артеріальна гіпертензія та динаміка трансформуючого фактора росту бета-1 у пацієнтів у постковідному періоді» (2024); на науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини 2024» — «Ендотелій як потенційна фармакологічна мішень при серцево-судинних захворюваннях» (2024), «Артеріальна гіпертензія та ішемія міокарда: спільні мішені впливу» (2024), «Зв'язок артеріальної гіпертензії та рівнем трансформуючого фактору росту бета-1» (2024); на науково-практичній конференції «Респіраторні питання 2024» — «Артеріальна гіпертензія у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» (2024) та «Захворюваність на туберкульоз трахеї та бронхів без ураження легень» (2024); на науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» — «Зміни психологічного профілю у хворих на АГ, що перенесли COVID-19» (2025); на міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «РЕСПРАТОРНІ ЧИТАННЯ 2025» — «Фактори росту як потенційні біомаркери у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19» (2025); на міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «РЕСПРАТОРНІ ЧИТАННЯ 2026» — «Артеріальна гіпертензія та стан вуглеводного обміну, рівень інсулінподібного фактора росту у пацієнтів, що перенесли COVID-19» (2026).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, що індексуються в Scopus та опубліковано 1 тези у матеріалах міжнародному конгресі (Італія, м. Мілан).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 193 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Перелік літератури містить 125 джерел. Робота ілюстрована 14 таблицями та 94 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.

#### 1.1. COVID-19 та постковідний період у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: проблемні питання та перспективні напрями дослідження

Пандемія COVID-19 сформувала безпрецедентний глобальний медико-соціальний тягар, який є особливо значущим у контексті хронічних неінфекційних захворювань, насамперед артеріальної гіпертензії [1, 93]. Станом на кінець 2024 року у світі було зареєстровано понад 775 млн лабораторно підтверджених випадків COVID-19 та понад 7 млн зареєстрованих смертей; за оцінками надлишкової смертності реальний кумулятивний показник втрат перевищує 20 млн осіб [1, 18].

Паралельно у світі налічується близько 1,4 млрд осіб віком 30–79 років із артеріальною гіпертензією, що відповідає приблизно 32% дорослого населення цієї вікової групи. При цьому лише 59% з них обізнані про наявність захворювання, 47% отримують антигіпертензивну терапію, і лише 21% досягають рекомендованих цільових рівнів артеріального тиску. Підвищений артеріальний тиск асоціюється приблизно з 10,8 млн смертей щороку та залишається провідним модифікованим фактором глобальної серцево-судинної смертності.

У структурі коморбідності при COVID-19 артеріальна гіпертензія посідає провідне місце: за даними мета-аналізів, вона виявляється у 30–35% госпіталізованих пацієнтів, а серед осіб, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії, її частота досягає 40–50% [54, 109]. Наявність гіпертензії асоціюється зі зростанням ризику тяжкого перебігу захворювання та летальних наслідків (відношення шансів 1,5–2,3 залежно від дизайну дослідження) [13, 14].

Окрім впливу на перебіг гострої фази, COVID-19 асоціюється з довготривалими гемодинамічними змінами. У когортних дослідженнях продемонстровано підвищення ризику нововиявленої артеріальної гіпертензії на 20–40% упродовж перших років після інфекції, а також середнє зростання систолічного артеріального тиску на 5-7 мм рт. ст. і діастолічного – на 3-4 мм рт. ст. у частини реконвалесцентів. Ці зміни супроводжуються підвищенням артеріальної жорсткості судин та порушенням добового профілю артеріального тиску.

У проспективному мультицентровому дослідженні 185 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19, протягом 12 місяців спостереження відзначено достовірне підвищення систолічного артеріального тиску ( $134,3 \pm 14,9$  мм рт. ст. проти  $132,4 \pm 16,2$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) та значне зростання швидкості поширення пульсової хвилі, що відображає підвищення жорсткості артерій. Пацієнти потребували більшої кількості антигіпертензивних препаратів, переважно блокаторів рецепторів ангіотензину II. Подібні зміни були відсутні у контрольній групі без перенесеної інфекції, що свідчить про формування постковідного фенотипу судинного ремоделювання.

В Україні за період епідеміологічного нагляду до середини 2023 року було зареєстровано понад 5,5 млн підтверджених випадків COVID-19, понад 1,2 млн госпіталізацій та близько 112 тис. смертей. Частка госпіталізованих становила приблизно 22–25% від усіх підтверджених випадків, а офіційна летальність – близько 2% [21, 23]. Поширеність артеріальної гіпертензії в Україні оцінюється у 30–35% дорослого населення, а серед осіб віком понад 50 років перевищує 50%. Водночас лише близько третини пацієнтів, які отримують лікування, досягають цільових показників артеріального тиску, що формує високий вихідний серцево-судинний ризик [98, 99].

У сучасних когортних дослідженнях показано, що поєднання перенесеного COVID-19 та хронічної хвороби нирок суттєво погіршує довгостроковий прогноз [100, 110]. Зокрема, 24-місячна виживаність пацієнтів із ХХН після COVID-19

становила 72,5% порівняно з 87,1% у неінфікованих осіб ( $p=0,01$ ), тоді як серед пацієнтів на програмному гемодіалізі цей показник знижувався до 62,5% проти 83,8% відповідно ( $p=0,01$ ) [110, 111]. У багатофакторній моделі помірний або тяжкий перебіг COVID-19 був незалежним прогностичним чинником несприятливого 3-річного прогнозу (HR 2,656). Це свідчить про формування стійкої серцево-судинної та ниркової патології у постковідному періоді, особливо у пацієнтів із вихідною артеріальною гіпертензією [108, 110].

За даними клінічних спостережень, серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 в Україні артеріальна гіпертензія реєструвалася у 40–45 % випадків і асоціювалася з більшою частотою ураження нирок, тромботичних ускладнень та декомпенсації серцевої недостатності [3, 22]. Таким чином, поєднання високої глобальної поширеності артеріальної гіпертензії (1,4 млрд осіб) і масштабів пандемії COVID-19 (понад 775 млн випадків у світі та 5,5 млн в Україні) призвело до формування великої когорти пацієнтів із комбінацією гіпертензії та перенесеної інфекції SARS-CoV-2, що зумовлює підвищений ризик дестабілізації артеріального тиску, прогресування ураження органів-мішеней та несприятливого прогнозу у постковідному періоді [99, 108].

Крім того, у популяційних дослідженнях після пандемії COVID-19 зафіксовано зростання частоти серцево-судинних подій у перші 12–24 місяці після перенесеної інфекції на 20–30% порівняно з доковідними трендами [105, 106]. Це може призводити до недооцінювання 10-річного ризику при застосуванні стандартних моделей прогнозування без урахування постковідного чинника, що обґрунтовує необхідність біомаркерного доповнення шкал оцінки ризику [99, 114].

Постковідний синдром (post-COVID-19 condition) визначається як поява або збереження симптомів після ймовірної чи підтвердженої інфекції SARS-CoV-2, зазвичай через 3 місяці від початку гострої фази, із тривалістю симптомів щонайменше 2 місяці та за відсутності альтернативного пояснення. Цей підхід використовується ВООЗ як базовий для епідеміологічної оцінки тягаря

постковідного періоду. Глобальні оцінки ВООЗ свідчать, що приблизно 6 із 100 осіб, які перенесли COVID-19, розвивають постковідний синдром. Водночас варіабельність показників у різних когортах залишається значною та залежить від дизайну дослідження, популяції і критеріїв визначення.

На цьому тлі артеріальна гіпертензія має подвійне значення: з одного боку, вона є одним із найпоширеніших хронічних станів у популяції та визначає високий вихідний серцево-судинний ризик, а з іншого – асоціюється з більшою кількістю персистуючих постковідних симптомів, що підкреслює клінічну вразливість пацієнтів з АГ у постковідному періоді [54, 55].

У дослідженні LongCOVID (n=86) через 4–53 місяці після інфекції зберігалось підвищення рівнів IL-1 $\beta$ , IL-8, GFAP та гепексину порівняно з допандемічними контролями. Рівні IL-8 та GFAP корелювали з віком, що дозволяє розглядати постковідний період як стан прискореного імунного старіння (inflammaging). Комбінація чотирьох плазмових маркерів разом із віком та генотипом APOE4 забезпечувала прогностичну модель із AUC 0,81 щодо неврологічних проявів довготривалого перебігу. [117, 119]

Експериментальна модель довготривалої  $\beta$ -коронавірусної інфекції *in vitro* продемонструвала трикратне підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра до 70 кДа декстрану вже через 168 годин із прогресуючим порушенням міжендотеліальних контактів до 12-го тижня інфекції. Паралельно відзначалося стійке підвищення продукції реактивних форм кисню та фрагментація мітохондрій, що свідчить про збереження оксидативного стресу. Отримані дані підтверджують зв'язок між персистуючим запаленням і нейроваскулярною дисфункцією у постковідному періоді.

В Україні, з огляду на кумулятивно зареєстровані понад 5,5 млн підтверджених випадків COVID-19 до середини 2023 року, навіть за консервативною оцінкою ВООЗ (6%) потенційна мінімальна кількість осіб із постковідним синдромом може становити приблизно 330 тис. ( $5\,500\,000 \times 0,06$ ). Водночас реальна чисельність може бути вищою з урахуванням недообліку

інфекцій на початкових етапах пандемії та ширшого спектра визначень у дослідженнях.

Додатково слід враховувати, що в окремих публікаціях, які аналізують постковідні наслідки в українській популяції, наводяться істотно вищі частоти персистуючих симптомів, що відображає методологічні відмінності та підкреслює потенційно більший тягар проблеми на національному рівні [54, 95]. Таким чином, поєднання високої кумулятивної захворюваності на COVID-19, наявності значної когорти осіб у постковідному періоді та високої поширеності артеріальної гіпертензії в Україні створює значний популяційний пул пацієнтів із підвищеним ризиком серцево-судинної дестабілізації та потребою в системному моніторингу і стратифікації ризику саме в постковідному періоді [70, 99].

Накопичені дані свідчать, що пандемія COVID-19 призвела до зміщення базового серцево-судинного ризику в популяції [114, 124]. Зокрема, валідація сімейства моделей SCORE2 у постпандемічний період продемонструвала можливість недооцінювання 10-річного ризику серцево-судинних подій у пацієнтів після перенесеної інфекції [99, 114]. Це підкреслює необхідність доповнення традиційних шкал ризику біомаркерами системного запалення, ендотеліальної дисфункції та фібротичного ремоделювання, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію [32, 66].

## **1.2. Клінічні прояви постковідного періоду при артеріальній гіпертензії: кластерність симптомів, роль прогностичних критеріїв та біомаркерів.**

Однією з ключових проблем сучасної клінічної практики є відсутність чітко валідованих прогностичних факторів розвитку постковідного синдрому, що ускладнює ранню стратифікацію ризику та індивідуалізацію ведення пацієнтів, зокрема, хворих на артеріальну гіпертензію [55, 97]. Попри накопичення значної кількості клінічних спостережень, жоден із потенційних маркерів – вік, стать, індекс маси тіла, тяжкість гострої фази захворювання, рівні запальних показників,

показники коагуляції або наявність коморбідних станів – не продемонстрував достатньої прогностичної чутливості та специфічності для формування універсальної моделі прогнозування [4, 26].

За даними великих когортних досліджень, ризик розвитку постковідного синдрому після легкої форми COVID-19 коливається в межах 4–10%, після середньотяжкої – 10-20%, тоді як після важкого перебігу та госпіталізації може перевищувати 30%. Водночас навіть у групах високого ризику значна частка пацієнтів повністю відновлюється, що свідчить про мультифакторний і гетерогенний характер цього процесу.

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією додаткову складність становить те, що клінічні прояви постковідного синдрому (лабільність артеріального тиску, тахікардія, зниження толерантності до фізичного навантаження, когнітивні та астеничні симптоми) часто перекриваються з проявами самої гіпертензії або її ускладнень, що ускладнює диференціацію причинно-наслідкових зв'язків [55, 97]. Стосовно тривалості та ефективності лікування артеріальної гіпертензії залежно від клінічного перебігу COVID-19 сучасні дані свідчать, що у пацієнтів із легкою формою інфекції значущих довготривалих змін потреби в антигіпертензивній терапії зазвичай не відзначається, хоча протягом перших 3–6 місяців можливе транзиторне підвищення середніх рівнів систолічного артеріального тиску на 3–5 мм рт. ст. [56, 57]. У пацієнтів із середньотяжким перебігом частіше спостерігається нестабільність гемодинаміки та необхідність корекції терапії, включно з підвищенням доз або додаванням третього препарату; період дестабілізації може тривати 6–12 місяців [105, 124]. Після важкого COVID-19, особливо у разі госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, частіше реєструється прогресування ураження органів-мішеней, розвиток або прогресування хронічної хвороби нирок, що зумовлює необхідність інтенсифікації антигіпертензивної терапії, застосування комбінації препаратів і тривалого динамічного моніторингу [100, 113].

Щодо тривалості та ефективності лікування артеріальної гіпертензії залежно від клінічного перебігу COVID-19, сучасні дані свідчать, що у пацієнтів із легкою формою інфекції значущих довготривалих змін у потребі в антигіпертензивній терапії зазвичай не спостерігається, хоча протягом перших 3–6 місяців можливе транзиторне підвищення середніх рівнів систолічного артеріального тиску на 3–5 мм рт. ст.

У пацієнтів із середньотяжким перебігом частіше спостерігаються нестабільність гемодинаміки та необхідність корекції терапії, включно з підвищенням доз або додаванням третього антигіпертензивного препарату; період дестабілізації може тривати 6–12 місяців.

Після тяжкого COVID-19, особливо у разі госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, частіше реєструється прогресування ураження органів-мішеней, розвиток або прогресування хронічної хвороби нирок, що зумовлює необхідність інтенсифікації антигіпертензивної терапії, застосування комбінованих схем лікування та тривалого динамічного моніторингу.

Постковідний період набув значення окремого чинника довгострокового ризику, оскільки навіть після завершення гострої фази інфекції зберігається підвищена ймовірність несприятливих наслідків і смертності порівняно з популяцією без перенесеного COVID-19, що підтверджується даними великих когортних досліджень [55, 95]. За оцінками ВООЗ, постковідний синдром розвивається у 6 осіб на 100, які перенесли COVID-19, а на 12-му місяці симптоми зберігаються у 15 осіб на 100 [95, 108]. Підвищення смертності у постковідному періоді найбільш виражене серед пацієнтів із коморбідністю та ураженням органів-мішеней, що потребує перегляду підходів до довгострокового спостереження [110, 112].

За оцінками ВООЗ, постковідний синдром розвивається приблизно у 6 осіб зі 100, які перенесли COVID-19, а через 12 місяців після інфекції симптоми можуть зберігатися приблизно у 15 осіб зі 100. У трирічному когортному аналізі (Nature Medicine, 2024) серед пацієнтів, госпіталізованих у гострій фазі, ризик

смерті протягом першого року після інфекції був у 3,17 рази вищим (IRR 3,17; 95 % ДІ 3,00–3,33), із додатковим тягарем 58,85 випадків смерті на 1000 осіб (95 % ДІ 54,37–63,33) порівняно з неінфікованими.

Крім того, повторне інфікування асоціюється з подальшим зростанням ризику: у моделі виживаності ризик смерті протягом 6 місяців після реінфекції становив HR 2,17 (95% ДІ 1,93–2,45) порівняно з особами без повторного інфікування. Підвищення смертності у постковідному періоді є найбільш вираженим серед пацієнтів із коморбідністю та ураженням органів-мішеней, що зумовлює необхідність перегляду підходів до довгострокового клінічного спостереження.

На рівні системи охорони здоров'я сукупність постковідних наслідків трансформується у зростання потреби в амбулаторних візитах, лабораторному та інструментальному контролі, реабілітаційних програмах і тривалому медичному спостереженні [58, 59]. Для України, з огляду на значну кумулятивну захворюваність та високу поширеність серцево-судинних захворювань, це формує довгострокове навантаження на систему первинної медичної допомоги та спеціалізовану медичну службу [70, 98].

Сучасні літературні дані свідчать, що постковідний синдром зазвичай маніфестує не ізольованими симптомами, а кластерами проявів, які частково перекриваються та флюктуують у часі [55, 57]. Найбільш відтворюваними є астеничний, когнітивно-неврологічний і респіраторний кластери [55, 68]. Їх поєднання у конкретного пацієнта може варіювати, що частково пояснює труднощі стандартизації діагностики та прогнозування [9, 54].

Кластерність симптомів у постковідному періоді має виразний серцево-судинний і кардіоренальний вимір: саме у пацієнтів із артеріальною гіпертензією можуть посилюватися прояви непереносимості фізичного навантаження, зберігатися астеничний синдром і спостерігатися персистенція симптомів.

Постковідний період має виразний системний характер, оскільки поєднує серцево-судинні, нефрологічні, неврологічні та психоемоційні прояви, що

потребують міждисциплінарної координації [9, 55]. В умовах високої поширеності артеріальної гіпертензії ключова роль у первинній ідентифікації постковідних порушень належить лікарю загальної практики – сімейної медицини [61, 64]. Відповідно до чинних клінічних настанов, застосування Mini-Mental State Examination (MMSE) як інструменту скринінгу когнітивних порушень рекомендоване переважно особам віком понад 65 років [97, 103].

Водночас гетерогенність клінічних проявів і відсутність валідованих прогностичних критеріїв зумовлюють необхідність пошуку об'єктивних індикаторів, здатних відобразити глибину структурно-функціональних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді. Це обґрунтовує доцільність переходу до аналізу потенційних біомаркерних підходів стратифікації ризику. [50, 51]

### **1.3. Біомаркери (метаболічні, фібротичні, кардіоваскулярні) та підходи до лікування при артеріальній гіпертензії у постковідному періоді.**

У літературі та клінічних настановах постковідний синдром розглядається передусім як клінічно визначений стан, що базується на скаргах пацієнта та їх впливі на повсякденне функціонування, а не як нозологія, яку можна надійно підтвердити одним стандартним лабораторним чи інструментальним тестом [94, 97]. У визначенні ВООЗ прямо закладено принцип «симптоми не пояснюються альтернативним діагнозом», тобто в реальній практиці діагностика зводиться до виявлення типового симптомокомплексу, підтвердження факту перенесеної інфекції та виключення інших причин подібних проявів, причому спектр симптомів є широким і неспецифічним [97, 114].

Це визначає ключову методологічну проблему: більшість «звичних» діагностичних підходів, які добре працюють при гострих кардіореспіраторних станах, при постковідному синдромі часто або не виявляють патології, або демонструють зміни, що не мають достатньої специфічності для підтвердження саме постковідного походження симптомів. До таких недостатньо інформативних

підходів належать одноразові рутинні лабораторні панелі без чіткої клінічної гіпотези (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, неспецифічні маркери запалення), «скринінгові» інструментальні обстеження, виконані лише через наявність скарг (ЕКГ, стандартна ехокардіографія без фокусу на субклінічні фенотипи), а також методи візуалізації, які нерідко демонструють нормальні результати або залишкові зміни, що не корелюють із тяжкістю симптомів. У настановах NICE підкреслюється, що обстеження застосовують насамперед для оцінки ускладнень і виключення альтернативних причин, а не для «підтвердження постковіду» як такого.

На цьому тлі актуальним напрямом розвитку є перехід від спроб «довести діагноз» стандартними тестами до пошуку відтворюваних біологічних підписів і ендотипів, які могли б об'єктивізувати фенотипи постковідного стану, пояснити гетерогенність симптомів і сформувані підхід до стратифікації ризику [117, 119]. Саме тому у провідних дослідницьких програмах (зокрема, NIH RECOVER) акцент робиться на імунному профілюванні, маркерах персистуючого запалення та імунного виснаження, ендотеліальній дисфункції та протромботичних зсувах, а також на мультиомних панелях, які потенційно можуть забезпечити діагностично значущі комбінації маркерів, хоча на сьогодні відсутній валідований клінічний тест, що дозволяв би підтвердити постковідний синдром у кожного пацієнта [28, 66].

У межах цієї парадигми логічним є фокус на маркерах, що відображають патофізіологічні осі, релевантні до перебігу артеріальної гіпертензії у постковідному періоді, насамперед, на факторах росту та процесах фіброзоутворення, а також на показниках ендотеліальної активації, гіперкоагуляції та субклінічного ремоделювання органів-мішеней.

Особливу увагу привертає метаболічний компонент, оскільки порушення вуглеводного обміну здатні потенціювати як ендотеліальну дисфункцію, так і фібротичне ремоделювання. [32, 34]

Порушення вуглеводного обміну у постковідному періоді дедалі частіше розглядаються як складова імунометаболічного фенотипу. У довготривалому чотирирічному спостереженні пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19 без раніше відомих ендокринних захворювань, дисглікемія була виявлена у 27,1% обстежених, а наявність гіперглікемії при госпіталізації асоціювалася з більш ніж шестиразовим підвищенням ризику її збереження у віддаленому періоді (OR 6,67). Частота метаболічних порушень зростала зі збільшенням тяжкості гострої фази інфекції, що свідчить про потенційний зв'язок між вираженістю системного запалення та довготривалою  $\beta$ -клітинною дисфункцією. [102, 120]

Експресія ACE2 у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози створює умови для прямого вірусного ураження, тоді як цитокін-індукований оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та кортикостероїдна терапія можуть посилювати інсулінорезистентність [71, 96]. Таким чином, гостра гіперглікемія може відображати не лише транзиторну реакцію на стрес, а й латентну метаболічну вразливість, що реалізується у постковідному періоді [120, 121].

Важливо, що підвищення смертності у постковідному періоді найвиразніше концентрується серед пацієнтів із ураженням органів-мішеней і коморбідністю, насамперед, із хронічною хворобою нирок і серцевою недостатністю [110, 112]. У когорті пацієнтів, які перенесли госпіталізацію з приводу COVID-19, подальша смертність у відновному періоді була вищою, ніж у неінфікованих контролів (4,91 проти 2,63 на 1000 людино-місяців), а наявність серцевої недостатності та ниркової хвороби асоціювалася з додатковим приростом ризику. Додатковим аргументом на користь перегляду підходів до оцінки таких пацієнтів є те, що тяжкість COVID-19 асоціюється з довготривалим прогнозом у вразливих нефрологічних групах [100, 110].

У клінічній практиці це означає необхідність запланованого перегляду й деталізації шкал та алгоритмів оцінки стану пацієнтів із нирковою та серцевою недостатністю саме у постковідному періоді, оскільки стандартні підходи можуть бути недостатньо чутливими до постінфекційного погіршення. Для ниркової

дисфункції йдеться про системну переоцінку динаміки eGFR (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), альбумінурії (мг/г креатиніну) та перенесеного гострого ураження нирок як маркерів довгострокового ризику, адже COVID-асоційоване гостре ураження нирок у госпіталізованих пацієнтів пов'язане зі зростанням госпітальної летальності у 2–5 разів і надалі підвищує імовірність стійкого зниження функції нирок. [100, 114]

Встановлено, що рівень FGF-23  $\geq 59\ 735$  пг/мл асоціюється з нирковим ушкодженням із чутливістю 91,4% та специфічністю 90% ( $p < 0,001$ ). Одночасно підвищення гепатоцитарного фактора росту (HGF, пг/мл) корелює з альбумінурією (мг/г креатиніну) та рівнем С-реактивного білка (CRP, мг/л), що підтверджує поєднання нефроендотеліального ушкодження та системного запалення в межах кардіоренальної осі. [116, 113]

Особливу увагу привертає поєднання метаболічних та аутоімунних змін. У 15,6% пацієнтів виявлялося одночасне існування дисглікемії та аутоімунних маркерів щитоподібної залози, а загальна частка осіб із принаймні одним ендокринним порушенням становила 47,9%. Така структура змін дозволяє розглядати постковідний період як імунометаболічний стан із залученням кількох регуляторних осей –  $\beta$ -клітинної, тиреоїдної та кардіоренальної. [121, 119]

Ці дані підтримують концепцію, згідно з якою SARS-CoV-2 може ініціювати або модифікувати аутоімунні процеси через механізми молекулярної мімікрії, персистуючої імунної активації та дисрегуляції Т-клітинної відповіді. [119, 121]

У пацієнтів із серцевою недостатністю необхідне посилення контролю ознак декомпенсації, рівня толерантності до фізичного навантаження та корекції терапії з урахуванням постковідних системних змін, які можуть модифікувати клінічну симптоматику та ускладнювати її інтерпретацію. [114, 115]

У пацієнтів із атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями та хронічною хворобою нирок рівень CRP 2–20 мг/л асоціювався зі збільшенням кількості амбулаторних звернень у середньому на 6,7 та стаціонарних

госпіталізацій на 7,0 протягом періоду спостереження, що свідчить про роль персистуючого системного запалення. [111, 115]

Для України, де до 30 червня 2023 року офіційно зафіксовано 112 481 смерть із підтвердженим COVID-19, ці підходи мають особливу практичну цінність, оскільки значна когорта реконвалесцентів із високою поширеністю серцево-судинних і нефрологічних станів формує довгострокове навантаження на первинну та спеціалізовану медичну допомогу, потребуючи стандартизованого оновлення маршрутів пацієнта та критеріїв клінічної оцінки у постковідному періоді. [70, 98]

Таким чином, поряд із маркерами системного запалення та фібротичного ремоделювання показники вуглеводного обміну та гормональної регуляції набувають самостійного прогностичного значення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді. [102, 120]

У межах метаболічно-фібротичної взаємодії особливий інтерес становлять фактори росту, які можуть інтегрувати сигнали інсулінорезистентності, судинного ремоделювання та тканинного фіброзу. [33, 34]

Інсуліноподібний фактор росту-1 розглядається як ключовий медіатор клітинної проліферації, ендотеліальної функції, судинного та міокардіального ремоделювання і фіброзу. В умовах поєднання артеріальної гіпертензії та перенесеного COVID-19, коли нашаровуються запалення, ендотеліальна дисфункція та активація фібротичних шляхів, порушення його регуляції може одночасно відображати інсулінорезистентність, судинне ремоделювання та активацію фіброзоутворення. Зміни IGF-1 потенційно можуть виконувати роль як патогенетичної ланки, так і біомаркера ступеня ураження органів-мішеней. [29, 30]

Водночас у літературі підкреслюється дефіцит великих систематично спланованих досліджень, які комплексно оцінювали б профіль IGF-1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді та його зв'язок із клінічними проявами і структурно-функціональними змінами. Додатково

відзначається, що IGF-1 бере участь у регуляції апоптозу кардіоміоцитів, проліферації гладеньком'язових клітин судинної стінки та процесах ангіогенезу, що розширює його значення як інтегративного маркера адаптаційно-патологічного ремоделювання серцево-судинної системи. Саме це формує прикладну актуальність пошуку маркерів діагностики та стратифікації постковідного стану в цій когорті.

Зниження або дисрегуляція IGF-1 потенційно може асоціюватися не лише із судинним ремоделюванням, але й із саркопенією та зниженням толерантності до фізичного навантаження, що має клінічне значення у пацієнтів із астеною у постковідному періоді.

Кардіоваскулярні біомаркери мають значення для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней та стратифікації ризику несприятливих подій. Найбільш уживаними залишаються високочутливий тропонін та натрійуретичні пептиди (NT-proBNP/BNP), які відображають міокардіальне навантаження та структурно-функціональні зміни серця. У мета-аналізі підвищення тропоніну асоціювалося зі зростанням ризику летальності (OR 4,75; 95% ДІ 4,07–5,53), що підкреслює його прогностичну цінність. [53, 65]

Додатково використовуються маркери системного запалення та коагуляційних зрушень (С-реактивний білок, D-димер), однак їх специфічність є обмеженою, тому вони радше характеризують ступінь загальної системної відповіді організму, ніж підтверджують сам факт постковідного стану. У постгоспітальному спостереженні персистуюче підвищення D-димеру та С-реактивного білка зберігалось відповідно у 30,1 та 9,5 осіб на 100 серед пацієнтів, які мали підвищені біомаркери на момент виписки. Додатково, в іншій когорті підвищення D-димеру (>500 нг/мл) виявляли у 25,3 осіб на 100 у терміни до 4 місяців після перенесеної інфекції, що узгоджується з концепцією триваліших гемостатичних зсувів у частини реконвалесцентів.

Персистуюче підвищення маркерів запалення навіть у межах помірних значень може підтримувати ендотеліальну дисфункцію та активацію

фібротичних механізмів. У поєднанні з показниками судинної жорсткості та варіабельності артеріального тиску ці маркери дозволяють оцінити ступінь дестабілізації серцево-судинної системи після інфекції.

Важливе значення мають біомаркери ураження нервової системи, актуальність яких зумовлена високою частотою когнітивних та афективних порушень у постковідному періоді. У літературі описується підвищення рівня нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL), гліального фібрилярного кислого білка (GFAP), а також маркерів нейрозапалення, що відображають аксональне ушкодження та активацію глії.

Зокрема, у когорті пацієнтів із постковідними когнітивними скаргами ( $n = 53$ ; медіана 232 дні після інфекції) медіана NfL становила 7,4 пг/мл (IQR 6,0–10,0), а GFAP – 89,7 пг/мл (IQR 67,0–107,6); при цьому підвищені (поза віковими референтними межами) значення GFAP виявлено у 4% ( $n = 2$ ), тоді як NfL у всіх пацієнтів залишався в межах норми. У більш тяжких за профілем вибірках long-COVID також показано вищі рівні GFAP порівняно з контролями: 4,62 (0,22–20,23) нг/мл проти 0,65 (0,08–5,20) нг/мл ( $p = 0,031$ ). [117, 118]

Враховуючи дані щодо проникності гематоенцефалічного бар'єра, ендотеліальної дисфункції та мікросудинних порушень при COVID-19, оцінка таких показників може доповнювати клінічну характеристику постковідного стану, особливо у пацієнтів із когнітивним зниженням, астеною та розладами уваги.

Окремий напрям становлять маркери фіброзу та ремоделювання, що відображають формування структурних змін у серці, судинах та нирках. Саме фіброзні процеси є морфологічною основою переходу від функціональних порушень до стійкого ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. [31, 33]

У цьому контексті особливу увагу привертають показники, пов'язані з активацією синтезу позаклітинного матриксу та проліферативною активністю

клітин, а також фактори росту, що модулюють інтенсивність ремоделювання та міжклітинну взаємодію.

Ключовим медіатором фібротичного ремоделювання в серцево-судинній та нирковій системах є трансформуючий фактор росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), який розглядається як центральна ланка прогресування структурного ураження органів-мішеней. [104, 33]

Трансформуючий фактор росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) є провідним регулятором синтезу позаклітинного матриксу та формування інтерстиціального фіброзу. Активація сигнального каскаду TGF- $\beta 1$ /Smad стимулює експресію колагену I та III типу, фібронектину та інгібує активність матриксних металопротеїназ, що призводить до накопичення фіброзної тканини в міокарді, судинній стінці та нирковому інтерстиції. [35, 36, 40]

У клінічних дослідженнях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією рівень TGF- $\beta 1$  був вищим у групі з більш вираженим ремоделюванням ( $84 \pm 8$  нг/мл проти  $53 \pm 10$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією підвищення рівня TGF- $\beta 1$  асоціюється з гіпертрофією лівого шлуночка, підвищенням артеріальної жорсткості та прогресуванням нефросклерозу. Особливого значення набуває його зв'язок із функцією нирок: у дослідженні з розподілом за рівнем ШКФ продемонстровано сильний зворотний зв'язок між TGF- $\beta 1$  та eGFR ( $\rho = -0,56$ ;  $p < 0,001$ ), а також позитивний зв'язок з альбумінурією. [104, 100]

Підвищена активність TGF- $\beta 1$  розглядається як один із молекулярних механізмів переходу від функціонального порушення до стійкого структурного ураження ниркової тканини.

У контексті перенесеного COVID-19 додатковим тригером активації TGF- $\beta 1$  виступає персистуюче системне запалення та дисрегуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У когорті пацієнтів із тяжким COVID-19 нижчі рівні TGF- $\beta 1$  були пов'язані з несприятливим результатом: у тих, хто вижив, середня

концентрація становила  $29,53 \pm 17,20$  нг/мл, тоді як у тих, хто не вижив –  $17,95 \pm 13,80$  нг/мл ( $p=0,006$ ). [37, 38, 39]

SARS-CoV-2-асоційоване ушкодження ендотелію та гіпоксія тканин здатні посилювати експресію TGF- $\beta$ 1, що створює умови для прогресування як кардіального, так і ниркового фіброзу у постковідному періоді. Збереження субклінічної активації цього фактора може пояснювати поступове зниження ШКФ навіть за відсутності гострого ураження нирок у гостру фазу інфекції.

Взаємодія TGF- $\beta$ 1 з метаболічними порушеннями має додаткове патогенетичне значення. Інсулінорезистентність і гіперглікемія потенціюють фібротичні процеси через активацію оксидативного стресу та посилення TGF- $\beta$ 1-залежного синтезу матриксу, що формує взаємозв'язок між порушенням вуглеводного обміну та прогресуванням кардіоренального ремоделювання. У клінічних вибірках це узгоджується з тим, що в групах із нижчою ШКФ рівні TGF- $\beta$ 1 зростали покроково при переході від eGFR  $\geq 90$  до 89–60 та 59–45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p_{1-2}=0,001$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ). [104, 120]

Таким чином, TGF- $\beta$ 1 може розглядатися як інтегративний маркер фібротичного навантаження, що відображає глибину структурних змін у серці та нирках і потенційно асоціюється зі зниженням ШКФ та підвищенням ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19. Клінічно це може проявлятися поступовим зниженням швидкості клубочкової фільтрації, збільшенням альбумінурії та формуванням кардіоренального континууму навіть за відсутності явного гострого ураження нирок у гостру фазу інфекції. [100, 104]

На молекулярному рівні фібротичні зміни можуть реалізовуватися через активацію сигнальної осі circSamd4–miR-1894-3p–Serpine1 (PAI-1). Підвищення експресії circSamd4 стимулює синтез PAI-1, що сприяє проліферації кардіальних фібробластів і накопиченню позаклітинного матриксу. Експериментальна блокада цієї осі супроводжувалася зменшенням ступеня фіброзу та покращенням функції міокарда. [41, 42, 43]

Пошук об'єктивних маркерів, зокрема, IGF-1 та показників фіброзу, є принципово важливим для розроблення критеріїв стратифікації ризику, прогнозування перебігу та формування персоналізованих підходів до ведення пацієнтів у постковідному періоді, що безпосередньо визначає наукову і практичну актуальність нашого дослідження. [46, 47, 48]

Отже, накопичені дані щодо метаболічних, кардіоренальних і фібротичних маркерів формують підґрунтя для перегляду підходів до клінічної оцінки та потенційної корекції постковідних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. [49, 50]

Сучасні міжнародні рекомендації щодо ведення пацієнтів у постковідному періоді чітко підкреслюють, що основою терапії залишається контроль коморбідних станів відповідно до чинних кардіологічних і нефрологічних настанов, тоді як специфічної етіотропної терапії постковідного синдрому на сьогодні не існує. У документах ВООЗ та NICE наголошується на симптом-орієнтованому підході, мультидисциплінарному спостереженні, реабілітаційних програмах та корекції факторів ризику; при цьому призначення будь-яких додаткових препаратів має ґрунтуватися на клінічній доцільності та оцінці співвідношення користі і ризику. [93, 95]

Принципове значення має дотримання національних стандартів лікування артеріальної гіпертензії з урахуванням постковідних особливостей перебігу захворювання. Саме базова антигіпертензивна терапія залишається фундаментом ведення таких пацієнтів, тоді як постковідні зміни можуть вимагати корекції окремих компонентів лікування. [98, 99]

Відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 (зі змінами), адаптованого на основі рекомендацій ESC/ESH, базовим принципом лікування є ранній початок комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням фіксованих комбінацій (інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II у поєднанні з

антагоністом кальцію або тiazидним/тiazидоподібним діуретиком). У постковідному періоді зберігається необхідність досягнення цільового рівня артеріального тиску та захисту органів-мішеней, однак виникають додаткові клінічні аспекти, пов'язані з впливом SARS-CoV-2 на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Початкові дискусії щодо можливого негативного впливу інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II через взаємодію з ACE2 не отримали клінічного підтвердження, і сучасні міжнародні та національні рекомендації підтримують продовження цієї терапії за відсутності протипоказань. [98, 99]

У частини пацієнтів у постковідному періоді описані електролітні зсуви, зокрема гіпокаліємія (рівень калію  $<3,5$  ммоль/л), що може бути пов'язана з активацією РААС. За даними мета-аналізу, гіпокаліємію реєстрували у 24,31% пацієнтів із COVID-19, що підкреслює клінічну частоту цього порушення та доцільність лабораторного контролю у вразливих групах. У таких випадках показаний динамічний контроль рівня калію (ммоль/л), оцінка функції нирок (eGFR, мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та, за клінічними показаннями, застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, зокрема спіронолактону, з урахуванням ризику гіперкаліємії. [5, 7]

Окремої уваги потребують пацієнти з персистуючою тахікардією та ознаками автономної дисрегуляції. У проспективній серії пацієнтів із постковідним синдромом (n = 200) 20% (n = 40) відповідали критеріям неадекватної синусової тахікардії, що підтверджує значущість цього фенотипу у відновному періоді. Відповідно до української настанови та рекомендацій ESC,  $\beta$ -адреноблокатори є доцільними при поєднанні артеріальної гіпертензії з тахіаритміями, ішемічною хворобою серця або серцевою недостатністю; у постковідному періоді їх застосування може бути обґрунтованим при синусовій тахікардії, підвищеній симпатичній активності та порушеннях сну, що супроводжують астенічний синдром.

Європейська концепція ведення фібриляції передсердь (ESC Guidelines for Atrial Fibrillation) розглядає системне запалення та інфекційні стани як потенційні тригери аритмогенності. У цьому контексті постковідний період може виступати фактором дебюту або прогресування фібриляції передсердь через поєднання запалення, електролітних порушень і міокардіального ремоделювання, що потребує активного моніторингу ритму, своєчасної корекції частоти серцевих скорочень та оцінки потреби в антикоагулянтній терапії відповідно до чинних алгоритмів. [114, 115]

Європейські настанови з артеріальної гіпертензії (ESH 2023) та рекомендації ESC не виділяють окремого фармакологічного алгоритму для постковідного стану, однак підкреслюють необхідність оптимального контролю артеріального тиску, захисту органів-мішеней, впливу на ендотеліальну дисфункцію та метаболічні зсуви, що створює теоретичне підґрунтя для використання препаратів із вазопротекторним і метаболічним потенціалом як ад'ювантних засобів у певних клінічних ситуаціях. [99, 93]

У цьому контексті особливого значення набувають препарати з плейотропним механізмом дії, здатні впливати не лише на рівень артеріального тиску, а й на ключові ланки постковідного патофізіологічного континууму – ендотеліальну дисфункцію, мітохондріальний енергетичний метаболізм, оксидативний стрес і нейроваскулярну регуляцію. Персистуюче порушення мікроциркуляції, зниження біоенергетичної ефективності клітин і підвищена симпатична активність розглядаються як механізми, що підтримують астенію, тахікардію та зниження толерантності до фізичного навантаження у постковідному періоді. [28, 34]

Засоби, які модулюють синтез оксиду азоту, оптимізують мітохондріальний обмін і зменшують оксидативний стрес, потенційно здатні впливати на ці механізми, що може супроводжуватися зменшенням вираженості симптомів, підвищенням фізичної працездатності та покращенням переносимості реабілітаційних програм. З огляду на те, що якість життя пацієнтів у

постковідному періоді визначається не лише рівнем артеріального тиску, але й функціональним статусом і суб'єктивним самопочуттям, метаболічно орієнтовані препарати можуть розглядатися як ад'ювантні засоби у клінічно обґрунтованих випадках.

L-аргінін розглядається у міжнародних оглядах як донатор субстрату для синтезу оксиду азоту (NO), що має значення для відновлення ендотелій-залежної вазодилатації та мікроциркуляції. Сучасні дані свідчать, що постковідний стан та Long COVID-синдром розглядаються як стани з провідною роллю ендотеліальної дисфункції, зниження біодоступності NO та персистуючого оксидативного стресу, які підтримують мікросудинні порушення, астенію та зниження толерантності до навантаження.

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що корекція метаболізму L-аргініну асоціюється з покращенням функціональних показників, зменшенням вираженості втоми та підвищенням фізичної працездатності у пацієнтів із постковідним синдромом, що додатково підтверджує патогенетичну обґрунтованість його застосування. [65, 66]

Оскільки у постковідному періоді описані ознаки персистуючої ендотеліальної дисфункції та підвищеної судинної жорсткості, логічним є його застосування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ознаками порушення судинної реактивності, особливо за наявності лабільності артеріального тиску, тахікардії та зниження толерантності до фізичного навантаження. Водночас міжнародні настанови не включають L-аргінін до обов'язкових схем лікування, що означає необхідність індивідуального підходу, клінічної доцільності призначення та подальшої доказової валідації його ролі саме у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді. [67, 68]

L-карнітин та коензим Q10 мають спільний напрям впливу – підтримку мітохондріального енергетичного метаболізму, що набуває особливої актуальності при постковідній астенії, зниженні фізичної витривалості та кардіометаболічних порушеннях. Сучасні дослідження COVID-19 та

постковідного періоду демонструють, що одним із провідних механізмів персистоючої втоми, когнітивного уповільнення та зниження толерантності до навантаження є мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес і порушення нейроенергетичного забезпечення. [62, 63]

У клінічних спостереженнях постковідна астения спостерігається більш ніж у половини пацієнтів, а когнітивні розлади – до 50-55%, що безпосередньо впливає на працездатність і якість життя.

L-карнітин бере участь у транспортуванні довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, оптимізує  $\beta$ -окиснення та підтримує синтез АТФ, що має значення для функціонування як кардіоміоцитів, так і нейронів. У метааналізі продемонстровано, що ацетил-L-карнітин достовірно зменшує вираженість депресивних симптомів із профілем безпеки, співставним або кращим порівняно з традиційними антидепресантами. [68, 117]

Додатково описано покращення когнітивних функцій, концентрації уваги та підвищення толерантності до фізичних навантажень, що має практичне значення для реабілітації пацієнтів із постковідним синдромом.

Коензим Q10, як ключовий компонент електронтранспортного ланцюга, забезпечує ефективність окисного фосфорилування та виконує антиоксидантну функцію, зменшуючи ушкодження клітин в умовах персистоючого запалення та ендотеліальної дисфункції. [52, 65]

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією це потенційно може сприяти покращенню функціонального стану міокарда, зменшенню судинної жорсткості та підвищенню переносимості базової антигіпертензивної терапії. Метааналізи щодо коензиму Q10 при артеріальній гіпертензії демонструють помірне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, що дозволяє розглядати його як допоміжний компонент у пацієнтів із неповним контролем артеріального тиску або високим кардіометаболічним ризиком.

Важливо, що мітохондріальна дисфункція тісно пов'язана з розвитком інсулінорезистентності та порушенням вуглеводного обміну, оскільки

порушення окисного фосфорилування та накопичення реактивних форм кисню впливають на інсулін-залежні сигнальні шляхи. [117, 118]

Таким чином, корекція біоенергетичних процесів може мати значення не лише для зменшення астенії, когнітивних порушень і покращення працездатності, але й для модифікації метаболічного профілю пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді, що узгоджується з концепцією дослідження, спрямованого на оцінку порушень вуглеводного обміну як одного з ключових компонентів постковідного континууму.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Дизайн дослідження.

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування Дніпровського державного медичного університету, на її клінічних базах, де проводили обстеження та подальше спостереження за пацієнтами. Дослідження виконували в період з березня 2020 року по жовтень 2023 року, з наступним його аналізом та статистичною обробкою. Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження проводили у два етапи: ретроспективний та проспективний. Загальну схему дизайну дослідження та формування дослідних груп наведено на рис. 2.1.

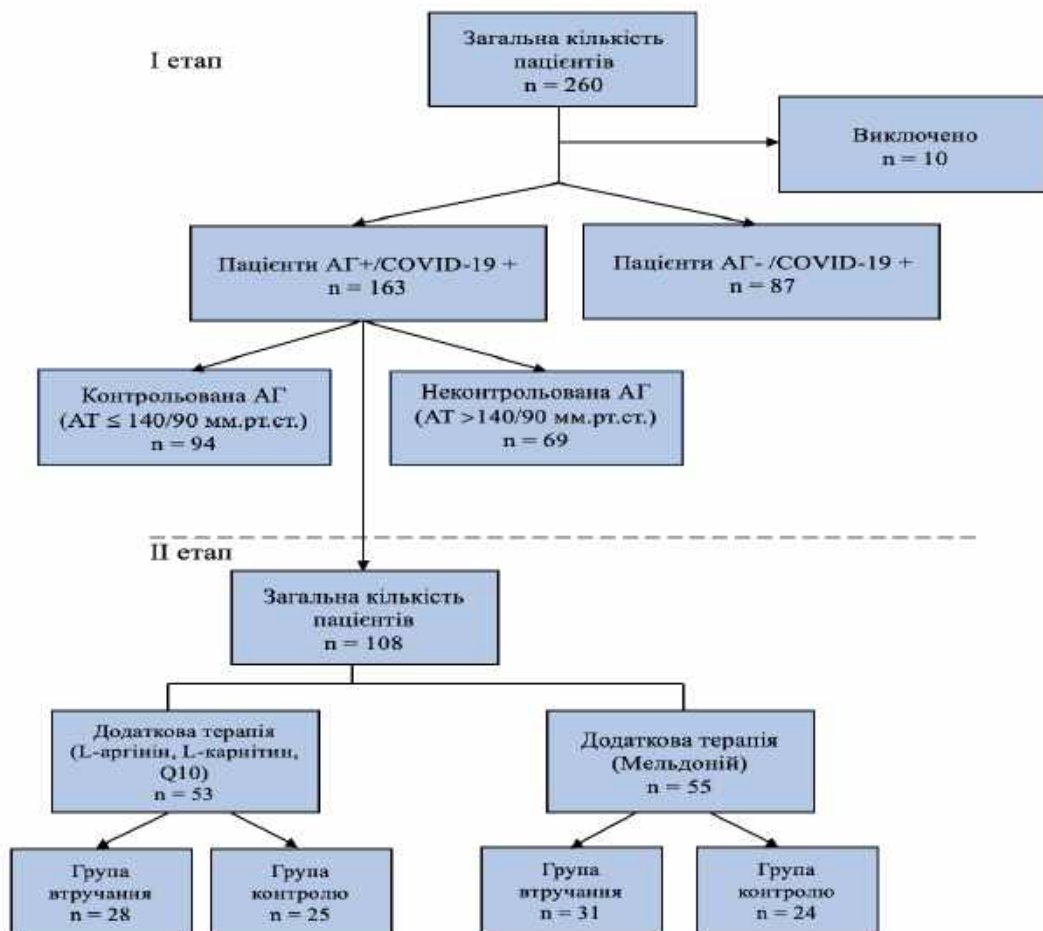


Рис. 2.1. Загальна схема дизайну дослідження та формування дослідних груп.

Дослідження проводили відповідно до визначених завдань. Виконано ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних, гемодинамічних, лабораторних та інструментальних показників хворих на COVID-19, та проспективне дослідження хворих на АГ після перенесеного COVID-19 з оцінюванням когнітивного, психоемоційного, соматичного та метаболічного статусу у цих хворих. Окремо вивчали показники вуглеводного обміну, функціонального стану нирок, рівні інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) і трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), а також їх взаємозв'язки з показниками артеріального тиску та іншими клініко-лабораторними характеристиками.

У межах лікувального завдання оцінювали ефективність двох персоніфікованих підходів до додаткової терапії у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19: із застосуванням комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10, а також із додатковим застосуванням мельдонію на фоні базової незміненої антигіпертензивної терапії.

На I етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 260 пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. Серед них у 163 осіб була верифікована артеріальна гіпертензія, у зв'язку з чим вони склали основну ретроспективну когорту. У 97 пацієнтів артеріальна гіпертензія в анамнезі була відсутня. Згідно з критеріями виключення з подальшого дослідження було виключено 10 осіб, унаслідок чого сформовано групу порівняння чисельністю 87 пацієнтів без артеріальної гіпертензії, які також перенесли COVID-19.

Слід зазначити, що всі пацієнти з артеріальною гіпертензією до моменту розвитку COVID-19 перебували на антигіпертензивній терапії, призначеній сімейним лікарем або кардіологом, тобто в амбулаторних умовах вважалися такими, що отримують лікування з метою досягнення цільових показників артеріального тиску. Водночас у межах даного дослідження розподіл на підгрупи контрольованої та неконтрольованої артеріальної гіпертензії здійснювали не за анамнестичними даними чи фактом призначення терапії, а за результатами офісного вимірювання артеріального тиску на момент включення в дослідження,

проведеного згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018, Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України 2024 року та рекомендаціями ESC 2024. Якщо при такому офісному вимірюванні цільові показники артеріального тиску не досягалися, такий стан розцінювали як неконтрольовану артеріальну гіпертензію. Слід враховувати, що у частини пацієнтів недостатній контроль артеріального тиску на момент обстеження міг бути зумовлений впливом COVID-19, який потенційно сприяв дестабілізації перебігу артеріальної гіпертензії та коливанням артеріального тиску, незважаючи на прийом антигіпертензивної терапії. Інформацію про таких пацієнтів передавали сімейним лікарям для подальшого динамічного спостереження, повторної оцінки контролю артеріального тиску та вирішення питання щодо корекції антигіпертензивної терапії відповідно до чинних клінічних рекомендацій. [98, 99]

До підгрупи з контрольованою артеріальною гіпертензією включали пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, призначену сімейним лікарем або кардіологом, та на момент обстеження досягали цільових значень артеріального тиску. До підгрупи з неконтрольованою артеріальною гіпертензією включали пацієнтів, у яких цільові показники артеріального тиску не були досягнуті.

На I етапі оцінювали клініко-анамнестичні дані, показники системної гемодинаміки, сатурацію кисню, ступінь ураження легеневої тканини за даними комп'ютерної томографії, окремі лабораторні показники, функціональний стан нирок, а також показники, що характеризували метаболічний статус пацієнтів. Даний етап дозволив встановити відмінності між хворими на COVID-19 з артеріальною гіпертензією та без неї, а також визначити особливості клінічного профілю залежно від контролю артеріального тиску.

На II етапі дослідження було проведено проспективне клінічне обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що перенесли COVID-19. Цей етап

включав декілька взаємопов'язаних блоків аналізу, кожен із яких був спрямований на вирішення окремого фрагмента загальної наукової задачі.

Виконано порівняльний аналіз когнітивного, психоемоційного та соматичного статусу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від факту перенесеного COVID-19. До цього блоку було включено 53 пацієнти з артеріальною гіпертензією, що перенесли COVID-19, та 30 пацієнтів з артеріальною гіпертензією без перенесеної коронавірусної інфекції, які склали групу порівняння. Достовірна інформація щодо вакцинального статусу була доступна у 53 пацієнта. Вакцинацію проти COVID-19 мали 21 хворий (39,6%): з них 11 (52,3%) були вакциновані однією дозою вакцини, 6 (28,5%) — двома дозами, а 4 (19,0%) отримали одну бустерну дозу. У зазначених групах оцінювали когнітивну функцію, вираженість депресивної симптоматики та соматичних скарг із використанням валідизованих шкал MMSE, PHQ-9 та SSS-8. [103, 125]

Досліджено стан вуглеводного обміну та факторів росту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що перенесли COVID-19. У межах цього блоку обстежено 55 пацієнтів, у яких визначали показники глікемії, інсулінемії, індекс НОМА-IR, а також рівні IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 з подальшим аналізом їх асоціацій із рівнями артеріального тиску, функціональним станом нирок та іншими клініко-лабораторними характеристиками.

Розподіл пацієнтів на групи здійснювали сліпим методом. Разом із тим вибір додаткового лікування визначався характером клінічних проявів у постковідному періоді та залежав від кластерної представленості скарг. За наявності переважно когнітивних, психоемоційних і загальносоматичних проявів застосовували комбінацію L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10, тоді як у разі домінування астеничного симптомокомплексу, м'язової слабкості, зниження толерантності до навантаження, серцебиття та порушень вуглеводного обміну додатково призначали мельдоній.

Проведено оцінку ефективності додаткових підходів до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19. У першому варіанті терапевтичного втручання аналізували результати застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у 53 пацієнтів, серед яких 28 осіб склали групу втручання, а 25 — групу контролю. У другому варіанті досліджували ефективність додаткового призначення мельдонію у 55 пацієнтів, з яких 31 особа увійшла до групи втручання та 24 — до групи контролю. В обох випадках оцінювання проводили на тлі базисної антигіпертензивної терапії без її принципової модифікації, що дозволяло оцінити внесок додаткової метаболічної корекції у динаміку клінічних та лабораторних показників.

Отже, розроблений дизайн дослідження забезпечив послідовний перехід від ретроспективної клінічної характеристики пацієнтів з COVID-19 та артеріальною гіпертензією до проспективного аналізу психоемоційних, когнітивних і метаболічних змін, а також до оцінки ефективності додаткових лікувальних підходів в постковідному періоді. Це дозволило комплексно охарактеризувати перебіг артеріальної гіпертензії в гостру фазу COVID-19 та у постковідному періоді, та обґрунтувати доцільність подальшої персоналізованої корекції виявлених порушень.

До дисертаційного дослідження включали пацієнтів відповідно до визначених критеріїв включення та виключення.

*Критерії включення до дисертаційного дослідження:*

1. Вік 40–75 років.
2. Артеріальна гіпертензія I–II стадії до розвитку COVID-19.
3. Стабільна антигіпертензивна терапія до розвитку COVID-19 протягом 3 місяців за даними амбулаторних карт.
4. Перенесений COVID-19, підтверджений ПЛР або серологічно та зафіксований у медичній документації.
5. Підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Усі обстежені хворі дали письмову добровільну згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Були ознайомлені з дизайном дослідження, який був затверджений на засіданні комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 36 від 18.03.2026 року). При проведенні дослідження було дотримано етичні принципи, викладені в Гельсінській декларації (в редакції 2013 року, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної організації у Форталезі, Бразилія).

*Критерії виключення з дисертаційного дослідження:*

1. Тяжкий перебіг COVID-19.
2. Тривалий госпітальний період з потребою в оксигенотерапії.
3. Використання дексаметазону.
4. Артеріальна гіпертензія III стадії, III ступеня.
5. Гострий інфаркт міокарда, інсульт, транзиторна ішемічна атака або нестабільна стенокардія протягом останніх 6 місяців.
6. Цукровий діабет 1 типу або декомпенсований цукровий діабет 2 типу з потребою в інсулінотерапії.
7. Хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, виражені клапанні вади серця.
8. ШКФ <30 мл/хв.
9. Дихальна недостатність III ступеня.
10. Цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії.
11. Онкологічні, аутоімунні та гематологічні захворювання.
12. Вагітність, лактація.
13. Психічні розлади, що перешкоджали виконанню MMSE, PHQ-9 та SSS-8.

Згідно з критеріями виключення 10 осіб були виключені з подальшого дослідження після проведення скринінгу у зв'язку з тяжким перебігом COVID-19, що проявлявся потребою в оксигенотерапії у 6 пацієнтів, порушенням свідомості у 3 пацієнтів та тривалим госпітальним періодом в 1 пацієнта.

Для обґрунтування достатності обсягу вибірки в дослідженні проведено розрахунок мінімально необхідної кількості пацієнтів для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою. Розрахунок виконували з урахуванням основних вимог до клінічних досліджень щодо забезпечення статистичної значущості та достатньої потужності аналізу.

Мінімально необхідний обсяг вибірки визначали за формулою:

$$n = 2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2 / \Delta^2,$$

де  $n$  — кількість пацієнтів у кожній групі;  $Z_{\alpha/2}$  — критичне значення нормального розподілу для двобічної помилки I роду;  $Z_{\beta}$  — стандартне нормальне значення для обраної статистичної потужності;  $\sigma$  — очікуване стандартне відхилення показника;  $\Delta$  — мінімальна клінічно значуща різниця між групами.

При проведенні розрахунку приймали рівень статистичної значущості  $\alpha = 0,05$  та статистичну потужність дослідження 80 % ( $1-\beta = 0,80$ ), що відповідало значенням  $Z_{\alpha/2} = 1,96$  та  $Z_{\beta} = 0,84$ . Такі параметри є загальноприйнятими для клінічних досліджень і дозволяють забезпечити належну надійність міжгрупових порівнянь.

Для розрахунку мінімально необхідного обсягу вибірки за основу було взято припущення про очікуваний стандартизований розмір ефекту на рівні Cohen's  $d = 0,81$ , що відповідало співвідношенню мінімально клінічно значущої різниці між групами до стандартного відхилення досліджуваного показника. Такий підхід було застосовано з урахуванням попередніх клінічних спостережень щодо показників вуглеводного обміну та факторів росту у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.

При підстановці зазначених значень у формулу отримували:

$$n = 2 \cdot (1,96 + 0,84)^2 / 0,81^2 = 2 \cdot 7,84 / 0,6561 = 15,68 / 0,6561 = 23,9.$$

Отримане значення округлювали до цілого числа, у зв'язку з чим мінімально необхідний обсяг вибірки становив 24 пацієнти у кожній групі.

Фактичний обсяг вибірки в окремих фрагментах дослідження оцінювали з урахуванням найменших за чисельністю підгруп, що використовувалися для міжгрупового порівняння. Чисельність терапевтичних підгруп становила 28 і 25 пацієнтів, а також 31 і 24 пацієнти, що відповідало мінімально необхідному обсягу вибірки.

Таким чином, фактична чисельність груп у дослідженні забезпечувала достатню статистичну надійність аналізу та дозволяла проводити коректне міжгрупове порівняння кількісних показників.

## **2.2. Загальна характеристика хворих та груп обстежених.**

На ретроспективному етапі дослідження було обстежено 260 пацієнтів, які перенесли COVID-19, серед яких 163 хворих на артеріальну гіпертензію, що склали основну групу (група 1; вік — 65,0 [57,5;73,0] року, чоловіків — 83 (50,9%), жінок — 80 (49,1%)), та 87 пацієнтів без артеріальної гіпертензії, які увійшли до групи порівняння (група 2; вік — 58,0 [49,0;66,0] року, чоловіків — 45 (51,7%), жінок — 42 (48,3%)). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Перенесений COVID-19 верифікували за даними медичної документації, результатами ПЛР та/або серологічного дослідження. Оцінку тяжкості COVID-19 проводили відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2020 № 722 та наказу МОЗ України від 02.04.2020 № 762 з урахуванням чинних на момент обстеження змін. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали відповідно до рекомендацій ESC/ESH 2018, оновлених настанов ESC 2024, а також національних медико-технологічних документів України, зокрема уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженого наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384, та чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія), затвердженого наказом МОЗ України від 12.09.2024 № 1581. [72, 11]

У межах групи 1, залежно від рівня контролю артеріального тиску, було виділено дві підгрупи: підгрупу 1а становили 94 пацієнти з контрольованою артеріальною гіпертензією (вік — 70,0 [59,0;74,0] року, чоловіків — 41 (43,6%), жінок — 53 (56,4%)), підгрупу 1б — 69 пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (вік — 60,0 [53,0;69,0] року, чоловіків — 42 (60,9%), жінок — 27 (39,1%)). До підгрупи 1а включали пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, призначену сімейним лікарем або кардіологом, та на момент обстеження досягали цільових значень артеріального тиску. До підгрупи 1б включали пацієнтів, у яких цільові показники артеріального тиску не були досягнуті; таким хворим рекомендували подальше спостереження у сімейного лікаря або кардіолога та корекцію антигіпертензивної терапії відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

Розподіл пацієнтів групи 1 за ступенем артеріальної гіпертензії, стадією захворювання та категорією серцево-судинного ризику наведено в табл. 2.1. Важливо зазначити, що артеріальна гіпертензія у включених до дослідження пацієнтів була наявна ще до розвитку COVID-19. Це підтверджувалося критеріями включення, згідно з якими до дослідження залучали хворих з артеріальною гіпертензією I–II ступеня, верифікованою до перенесеної коронавірусної інфекції, які отримували стабільну антигіпертензивну терапію протягом щонайменше 3 місяців до COVID-19. Такий підхід дозволяв розглядати артеріальну гіпертензію як попередньо сформовану хронічну патологію, а виявлені після перенесеного COVID-19 клінічні та лабораторні зміни — як такі, що розвивалися на її тлі.

За даними ЕКГ найчастіше реєструвалися неспецифічні та реполяризаційні зміни — у 44 (26,9 %) випадках, синусова тахікардія — у 37 (22,6 %), а також ознаки гіпертрофії лівого шлуночка — у 127 (77,9 %). Отримані дані свідчили, що у більшості обстежених переважали хронічні або неспецифічні електрокардіографічні зміни, характерні для пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Таблиця 2.1.

**Характеристика пацієнтів основної групи за особливостями  
артеріальної гіпертензії та базисної антигіпертензивної терапії**

<b>Показник</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Усього пацієнтів	163	100,0
Тривалість АГ < 12 міс.	163	100,0
Стабільна антигіпертензивна терапія $\geq 3$ місяців до COVID-19	163	100,0
<b>Стадія артеріальної гіпертензії</b>		
I стадія	61	37,4
II стадія	102	62,5
<b>Ступінь артеріальної гіпертензії</b>		
I ступінь	148	90,8
II ступінь	15	9,2
<b>Категорія серцево-судинного ризику</b>		
Помірний ризик	97	59,5
Високий ризик	66	40,5
<b>Фактори ризику</b>		
Куріння	24	14,7
Ожиріння	46	28,2
ХОЗЛ	16	9,8
ХХН	8	4,9
<b>Структура базисної антигіпертензивної терапії</b>		
2x компонентна терапія	104	63,8
3x компонентна терапія	47	28,8
монотерапія	12	7,3
ІАПФ	104	63,8
БКК	43	26,3
Сартани	10	6,1
$\beta$ -блокатори	6	3,6

Для верифікації стадії артеріальної гіпертензії та оцінки структурно-функціональних характеристик серця пацієнтам проводили ехокардіографічне

дослідження. Основні ехокардіографічні показники обстежених пацієнтів наведено в таблиці 2.2.

*Таблиця 2.2.*

**Основні ехокардіографічні показники у обстеженій вибірці пацієнтів**

<b>Показник</b>	<b>Одиниця виміру</b>	<b>Референтні значення</b>	<b>АГ I стадії, n = 23</b>	<b>АГ II стадії, n = 32</b>	<b>Усього, n = 55</b>
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка	мл	62–150	116,8 ± 11,9	131,9 ± 14,7	125,6 ± 15,0
Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка	мл	21–61	41,3 ± 5,8	48,6 ± 7,6	45,5 ± 7,7
Фракція викиду лівого шлуночка	%	55–70	64,1 ± 3,9	61,2 ± 4,5	62,4 ± 4,5
Розмір лівого передсердя	мм	до 40	36,9 ± 2,7	41,5 ± 3,4	39,6 ± 3,8
Товщина міжшлуночкової перегородки	мм	6–11	10,2 ± 1,0	12,4 ± 1,2	11,5 ± 1,5
Товщина задньої стінки лівого шлуночка	мм	6–11	9,9 ± 0,9	12,0 ± 1,1	11,1 ± 1,4

Для загальної характеристики обстежених хворих усім пацієнтам виконували стандартне клінічне, загальноклінічне та біохімічне обстеження. Окрім оцінки анамнестичних і клінічних даних, визначали показники загального аналізу крові, а також основні біохімічні параметри, що відображали функціональний стан печінки, нирок і електролітний баланс. Отримані дані використано для узагальненої характеристики вибірки, яка наведена в таблиці 2.3.

**Загальна клініко-лабораторна характеристика пацієнтів основної групи**

<b>Показник</b>	<b>Значення</b>
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$7,45 \pm 3,83$
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,69 \pm 0,72$
Гемоглобін, г/л	$137,2 \pm 18,3$
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$245,7 \pm 124,0$
Глюкоза, ммоль/л	$7,11 \pm 2,05$
АЛТ, Од/л	$32,7 \pm 17,5$
АСТ, Од/л	$35,9 \pm 17,6$
Сечовина, ммоль/л	$6,64 \pm 2,93$
Креатинін, мкмоль/л	$98,7 \pm 35,4$
С-реактивний протеїн, мг/л	$77,2 \pm 74,5$
Натрій, ммоль/л	$137,9 \pm 4,0$
Калій, ммоль/л	$4,86 \pm 0,43$

За даними загального аналізу сечі у більшості обстежених суттєвих патологічних змін не виявлено. Протеїнурія ( $< 0,5$  г/добу) відзначалась у 14 (8,6 %) пацієнтів. Ознаки глюкозурії реєструвалися поодинокі — у 4 (2,4 %) випадках. Лейкоцити в сечі були відсутні у 111 (68,1 %) пацієнтів, а більш виражена лейкоцитурія виявлялася лише у 4 (2,4 %) обстежених. Таким чином, зміни загального аналізу сечі в основній групі переважно мали помірний характер, а клінічно значущі відхилення реєструвалися відносно рідко.

### **2.3. Методи дослідження.**

У роботі використовували загальноклінічні, лабораторні, психометричні та статистичні методи дослідження.

*Загальноклінічні методи дослідження.* Усім пацієнтам проводили оцінку скарг, збір анамнезу та фізикальне обстеження. Під час збору скарг уточнювали наявність і вираженість головного болю, запаморочення, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, серцебиття, задишки, порушень сну, зниження настрою, зниження пам'яті та концентрації уваги, а також інших соматичних

проявів, що могли бути пов'язані з перебігом артеріальної гіпертензії, гострого періоду COVID-19 або постковідного періоду. Дані анамнезу збирали шляхом детального опитування пацієнтів і аналізу медичної документації. На ретроспективному етапі уточнювали особливості перебігу гострого періоду COVID-19, факт госпіталізації, потребу в оксигенотерапії, обсяг ураження легеневої тканини за даними комп'ютерної томографії, а також наявність супутньої патології. На проспективному етапі додатково фіксували факт перенесеного COVID-19, його лабораторне підтвердження, тривалість постковідного періоду, характер антигіпертензивної терапії, тривалість артеріальної гіпертензії та динаміку основних клінічних симптомів.

Фізикальне обстеження включало оцінку загального стану пацієнта, вимірювання температури тіла, частоти серцевих скорочень, частоти дихальних рухів, артеріального тиску, а також перкусію й аускультацию серця та легень. Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2, \text{ кг/м}^2,$$

де ІМТ — індекс маси тіла.

Інтерпретацію отриманих даних проводили відповідно до класифікації ВООЗ:

- $<18,5 \text{ кг/м}^2$  — дефіцит маси тіла,
- $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$  — нормальна маса тіла,
- $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$  — надлишкова маса тіла,
- $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$  — ожиріння I ступеня,
- $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  — ожиріння II ступеня,
- $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$  — ожиріння III ступеня.

Рівень сатурації кисню визначали неінвазивним методом за допомогою пульсоксиметра «Little Doctor» (MD300C23). Під час проведення дослідження пацієнти перебували в сидячому положенні [76, 82, 92]. Вимірювання проводили тричі, для подальшого аналізу використовували найкращий показник.

Нормальними вважали значення SpO<sub>2</sub> 95–100% у стані спокою; показники <95% розцінювали як зниження сатурації, а SpO<sub>2</sub> <92% — як клінічно значуще зниження.

Вимірювання артеріального тиску здійснювали відповідно до рекомендацій проведеного згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018, Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України 2024 року та рекомендаціями ESC 2024. Вимірювання проводили після щонайменше 5-хвилинного відпочинку, у спокійних умовах, із використанням манжети відповідного розміру, не менше ніж двічі з інтервалом 1–2 хвилини, з подальшим розрахунком середнього значення. Оптимальним вважали артеріальний тиск <120/80 мм рт. ст., нормальним — 120–129/80–84 мм рт. ст., високим нормальним — 130–139/85–89 мм рт. ст. Артеріальну гіпертензію верифікували при офісному систолічному артеріальному тиску  $\geq 140$  мм рт. ст. та/або діастолічному артеріальному тиску  $\geq 90$  мм рт. ст. [98, 99]

Верифікацію COVID-19 здійснювали за даними медичної документації, результатами ПЛР та/або серологічного дослідження. Оцінку тяжкості перебігу коронавірусної інфекції проводили відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2020 № 722 та наказу МОЗ України від 02.04.2020 № 762 з урахуванням чинних на момент обстеження змін. [11, 12]

*Лабораторні методи дослідження.* Лабораторне обстеження включало загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, зокрема визначення рівня креатиніну, а також показників, що характеризували вуглеводний обмін, функціональний стан нирок і рівні факторів росту. Забір венозної крові здійснювали в ранкові години, натще, після нічного періоду голодування тривалістю не менше 8–12 годин. Кров отримували з ліктьової вени в положенні пацієнта сидячи, з дотриманням стандартних правил асептики та антисептики, одноразовими стерильними системами для венепункції. Після забору крові зразки маркували та направляли до лабораторії для подальшого опрацювання.

Показники вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глюкози крові натще, концентрацією інсуліну та індексом інсулінорезистентності HOMA-IR. Рівень

глюкози крові натще визначали біохімічним методом. Інтерпретацію отриманих значень проводили відповідно до сучасних діагностичних критеріїв порушень вуглеводного обміну: нормальна глікемія натще —  $<5,6$  ммоль/л, порушення глікемії натще —  $5,6$ – $6,9$  ммоль/л, цукровий діабет —  $\geq 7,0$  ммоль/л (ADA Standards of Care, 2024).

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням набору DRG Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). При інтерпретації результатів орієнтувалися на референтні значення імунореактивного інсуліну  $2,6$ – $24,9$  мкМО/мл; для додаткової оцінки чутливості тканин до інсуліну розраховували індекс HOMA-IR, значення якого в нормі не перевищувало  $3,0$ . [102]

Для інтегральної оцінки інсулінорезистентності розраховували індекс HOMA-IR за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}] / 22,5.$$

Інтерпретацію значень HOMA-IR проводили комплексно, з урахуванням рівнів глюкози, інсуліну, індексу маси тіла та клінічних характеристик пацієнта, без використання єдиного універсального порогового значення для всіх популяцій. Як орієнтовні референтні межі використовували значення HOMA-IR у межах  $0,4$ – $2,4$ , тоді як рівень  $2,5$  і вище розглядали як такий, що свідчить про інсулінорезистентність, із обов'язковим урахуванням особливостей досліджуваної популяції. Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну сироватки крові та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації. ШКФ визначали за формулою СКД-ЕПІ з урахуванням віку та статі пацієнта. Категорії ШКФ інтерпретували відповідно до рекомендацій KDIGO 2024: G1 —  $\geq 90$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, G2 —  $60$ – $89$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, G3a —  $45$ – $59$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, G3b —  $30$ – $44$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, G4 —  $15$ – $29$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, G5 —  $<15$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>. У межах роботи значення ШКФ  $<60$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> розцінювали як зниження функціонального стану нирок (KDIGO 2024). [100, 102]

Рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) визначали імуноферментним методом на апараті Stat Fax 2100 із застосуванням тест-систем DRG Diagnostics (Німеччина, США). Оцінку отриманих значень IGF-1 проводили з урахуванням вікових референтних інтервалів тест-системи: у віці 40–45 років — 101,0–267,0 нг/мл, 45–50 років — 94,0–252,0 нг/мл, 50–55 років — 87,0–238,0 нг/мл, 55–60 років — 81,0–225,0 нг/мл, 60–65 років — 75,0–212,0 нг/мл, 65–70 років — 69,0–200,0 нг/мл, 70–75 років — 64,0–188,0 нг/мл. Рівень трансформуючого фактора росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) визначали імуноферментним методом за сендвіч-технологією з використанням набору Human TGF beta 1 ELISA Kit. Оцінку отриманих значень TGF- $\beta$ 1 проводили з урахуванням референтного діапазону, наведеного в інструкції реагенту, — 5,2–13,7 пг/мл. [102, 104]

*Методи оцінки когнітивного, емоційного та соматичного стану.* Для оцінки когнітивної функції, психоемоційного стану та соматичного навантаження у пацієнтів використовували валідизовані опитувальники Mini-Mental State Examination (MMSE), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) та Somatic Symptom Scale-8 (SSS-8). [125]

Оцінку когнітивної функції проводили за допомогою шкали MMSE. Опитувальник включає завдання, спрямовані на оцінку орієнтації в часі та просторі, фіксації й відтворення інформації, уваги, рахунку, пам'яті, мовлення та конструктивно-практичних функцій. Максимально можливий результат за шкалою становить 30 балів. Значення 24–30 балів розцінювали як відсутність клінічно значущого когнітивного дефіциту, 18–23 бали — як помірні когнітивні порушення, 0–17 балів. [125]

Вираженість депресивної симптоматики оцінювали за шкалою PHQ-9. Опитувальник включає 9 запитань, що відображають основні прояви депресивних розладів за останні 2 тижні. Кожен пункт оцінювали від 0 до 3 балів, а сумарний результат міг становити від 0 до 27 балів. Інтерпретацію проводили таким чином: 0–4 бали — мінімальні прояви, 5–9 балів — легкі, 10–14 балів —

помірні, 15–19 балів — помірно виражені, 20–27 балів — виражені депресивні симптоми. Значення PHQ-9  $\geq 10$  балів розцінювали як клінічно значущий рівень депресивної симптоматики. [125]

Рівень соматичного дискомфорту визначали за шкалою SSS-8, яка включає 8 запитань щодо найбільш поширених соматичних симптомів. Загальний результат може становити від 0 до 32 балів. Інтерпретацію проводили таким чином: 0–3 бали — мінімальний соматичний дискомфорт, 4–7 балів — низький, 8–11 балів — середній, 12–15 балів — високий, 16–32 бали — дуже високий рівень соматичного навантаження. [125]

У межах проспективного фрагмента дослідження психометричне тестування проводили у динаміці: на початку спостереження, на 14-й день та через 4 тижні. Під час кожного візиту оцінювали когнітивну функцію, вираженість депресивної симптоматики та рівень соматичного дискомфорту з подальшим аналізом змін на тлі проведеного лікування.

*Інструментальні методи дослідження.* Усім пацієнтам проводили інструментальне обстеження, яке включало електрокардіографію та ехокардіографію [83, 91]. Електрокардіографічне дослідження виконували у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі Edan SE-12 у стані спокою зі швидкістю запису 25 мм/с і калібруванням 10 мм/мВ. При аналізі ЕКГ оцінювали ритм, частоту серцевих скорочень, порушення провідності, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, зміни реполяризації та можливі ішемічні зміни. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою з використанням трансторакального доступу в М- та В-режимах на апараті Philips EPIQ з визначенням основних морфофункціональних показників серця. Фракцію викиду лівого шлуночка визначали переважно біплановим методом дисків Сімпсона та розраховували за формулою:  $\text{ФВ ЛШ} = ((\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}) \times 100\%$ , де КДО — кінцево-діастолічний об'єм, КСО — кінцево-систолічний об'єм.

Для характеристики перебігу коронавірусної інфекції на ретроспективному етапі враховували дані комп'ютерної томографії органів грудної клітки. За

даними медичної документації оцінювали наявність та обсяг ураження легеневої тканини, який визначали у відсотках [73, 74, 75]. Ці показники використовували для оцінки тяжкості перебігу COVID-19 у пацієнтів, включених у ретроспективний фрагмент дослідження.

*Статистична обробка результатів дослідження.* Статистичну обробку результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера із використанням програмного забезпечення Prism 10 (GraphPad Software, Boston, USA, серійний номер GPS-2916383-TBVW-5D290) та мови програмування R (версія 4.2.1).

Для перевірки типу розподілу кількісних даних застосовували критерій Шапіро–Уїлка, для перевірки гіпотези про рівність дисперсій — критерій Левене. Залежно від характеру розподілу кількісних змінних результати подавали у вигляді середнього значення та стандартного відхилення або у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу [85, 86]. Для опису якісних ознак використовували абсолютні значення (n) та відсотки.

Для порівняння кількісних показників у незалежних вибірках використовували критерій Стьюдента або U-критерій Манна–Уїтні. Для аналізу динаміки показників у межах однієї групи застосовували парний критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона [85, 86]. Якісні ознаки незалежних вибірок порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, а в разі малої очікуваної чисельності — точного критерію Фішера.

Для оцінки наявності та сили взаємозв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона або Спірмена залежно від типу розподілу даних та характеру змінних [85, 86]. В окремих фрагментах дослідження додатково застосовували частковий кореляційний аналіз з урахуванням віку та статі.

Для оцінки сукупного впливу кількох факторів на досліджувані показники використовували методи регресійного аналізу [88]. Зокрема, застосовували багатфакторний лінійний регресійний аналіз із визначенням коефіцієнтів

регресії, статистики F, коефіцієнта детермінації  $R^2$  та рівня статистичної значущості моделі.

Для визначення діагностичної значущості окремих клінічних і лабораторних показників щодо виявлення гіперглікемії та недостатнього контролю артеріального тиску проводили ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та 95% довірчого інтервалу. Якість побудованої моделі оцінювали за величиною AUC [90]. За результатами ROC-аналізу визначали оптимальну точку відсічення на підставі індексу Юдена з подальшим розрахунком чутливості та специфічності показника.

Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)**

Розділ присвячений аналізу клінічних та лабораторних особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з урахуванням рівня контролю артеріального тиску. Актуальність такого підходу зумовлена високою поширеністю артеріальної гіпертензії серед осіб, які перенесли COVID-19.

За даними епідеміологічних досліджень, артеріальна гіпертензія реєструється у 30–50% госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, а її наявність асоціюється з більш складним клінічним перебігом захворювання та вищою частотою ураження серцево-судинної системи, нирок і легенів. Водночас у клінічній практиці все частіше привертає увагу не лише сам факт наявності артеріальної гіпертензії, але й ступінь досягнення цільових рівнів артеріального тиску до моменту інфікування, що може впливати на перебіг COVID-19 та спектр лабораторних змін у постковідному періоді.

Незважаючи на наявність значної кількості публікацій, присвячених коморбідному перебігу COVID-19, питання ролі контролю артеріального тиску у формуванні клінічного профілю захворювання та характеру ураження органів-мішеней залишається недостатньо вивченим.

З огляду на зазначене, першим етапом аналізу стало вивчення клініко-демографічних характеристик пацієнтів, особливостей гемодинамічного профілю та ураження органів-мішеней залежно від контролю артеріального тиску, що детально розглянуто у підрозділі 3.1. Подальший аналіз клінічного перебігу COVID-19 та лабораторних показників представлено у підрозділі 3.2.

### 3.1. Клінічний перебіг та лабораторні показники при COVID-19 у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ретроспективний етап дослідження був спрямований на послідовний аналіз клінічних, гемодинамічних та лабораторних характеристик пацієнтів, які перенесли COVID-19. Первинну базу даних становили 260 пацієнтів із лабораторно підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією. Із загальної когорти у 163 осіб була задокументована артеріальна гіпертензія, що дозволило сформувати основну аналітичну групу (група 1). У 97 пацієнтів артеріальна гіпертензія в анамнезі була відсутня. З цієї підгрупи, після виключення 10 осіб (з важким перебігом COVID-19), сформовано контрольну групу чисельністю 87 пацієнтів (група 2). Таким чином, фінальна структура ретроспективного аналізу включала 163 пацієнти з АГ та 87 осіб контрольної групи (рис. 3.1).

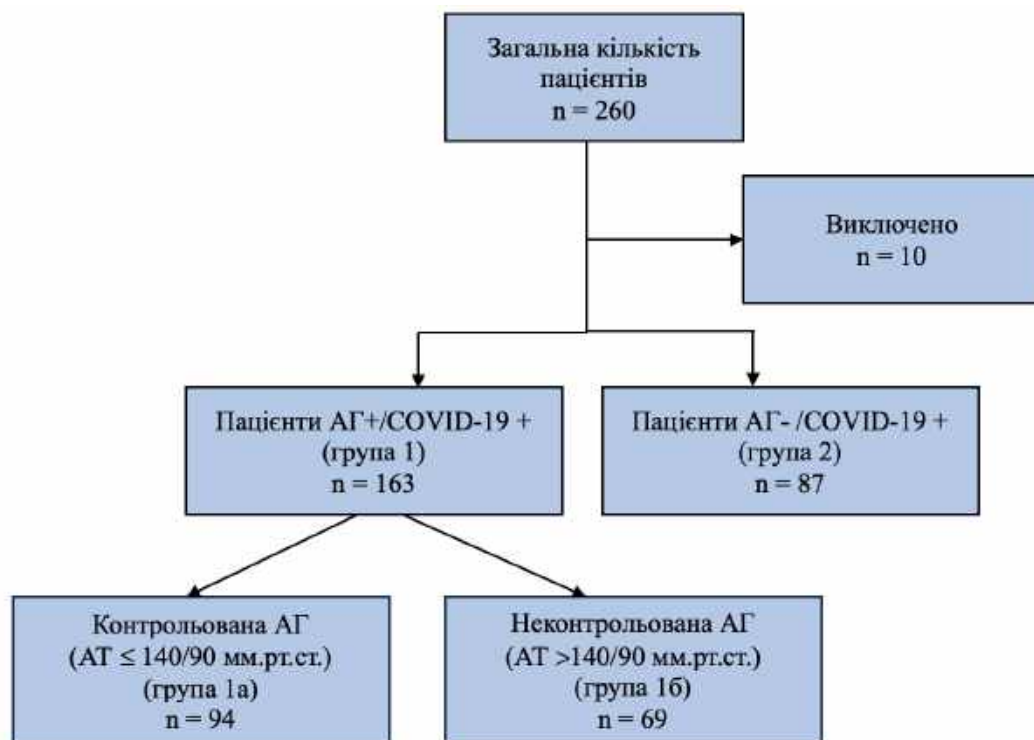


Рис. 3.1. Дизайн дослідження ретроспективної когорти пацієнтів у постковідному періоді та розподіл за наявністю артеріальної гіпертензії і контролем АТ.

У групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією медіана віку була достовірно вищою ( $p < 0,001$ ), що відображає вікову структуру цієї патології та потенційно більшу кумулятивну судинну вразливість. Надмірна маса тіла та ожиріння реєструвалися частіше на 14,8% ( $p = 0,03$ ), тоді як розподіл за статтю між групами статистично не відрізнявся (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1.

**Клініко-демографічні характеристики пацієнтів залежно від наявності артеріальної гіпертензії**

Показник	Група 1 (n=163)	Група 2 (n=87)	p
Вік, роки (медіана [IQR])	65,0 [57,5;73,0]	58,0 [49,0;66,0]	<0,001
Жінки, n (%)	80 (49,1%)	42 (48,3%)	0,89
Ожиріння (ІМТ >25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	86 (52,8%)	29 (33,3%)	0,02
ШКФ <60 мл/хв/1,73 л, n (%)	49 (31,8%)	17 (19,5%)	0,04
Гіперглікемія $\geq 6,1$ ммоль/л, n (%)	43 (26,4%)	14 (16,1%)	0,04

Як видно з наведених даних, група пацієнтів з артеріальною гіпертензією характеризувалася достовірно старшим віком, вищою частотою надлишкової маси тіла, більш частим зниженням швидкості клубочкової фільтрації та більшою частотою гіперглікемії, що вказує на наявність більш вираженого коморбідного фону ще до деталізації особливостей перебігу COVID-19.

Подальший аналіз був спрямований на оцінку особливостей клінічного перебігу COVID-19, респіраторних порушень, змін функції нирок, показників вуглеводного обміну та лабораторних характеристик у пацієнтів залежно від наявності артеріальної гіпертензії та ступеня контролю артеріального тиску.

Аналіз респіраторного компоненту продемонстрував більш виражене легеневе ураження у пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2. Медіана обсягу ураження легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії становила 18% [10; 30] у групі 1 проти 12% [8; 20] у групі 2 ( $p=0,04$ ). Клінічно значуще зниження сатурації кисню ( $SpO_2 < 92\%$ ) реєструвалося у 41 пацієнта групи 1 (25,2%) та у 13 осіб групи 2 (14,9%) (рис.3.2). Різниця між групами становила 10,3% і була статистично значущою ( $p=0,02$ ).

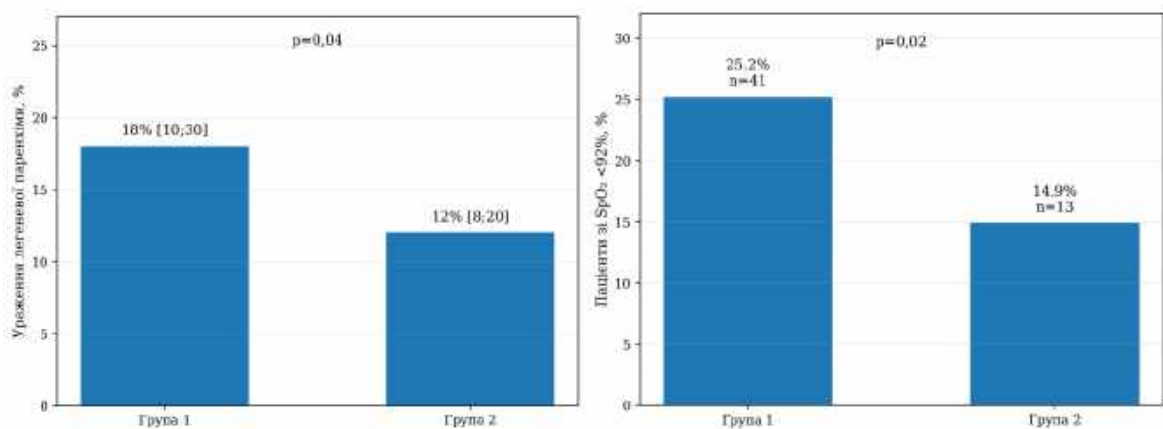


Рис. 3.2. Обсяг ураження легеневої паренхіми за даними КТ та  $SpO_2$  у групах порівняння.

Наявність артеріальної гіпертензії асоціювалася з більшим обсягом ураження легеневої тканини та вищою частотою клінічно значущого зниження сатурації кисню.

Показники артеріального тиску до госпіталізації достовірно відрізнялися між основною та контрольною групами. У пацієнтів групи 1 медіана систолічного артеріального тиску становила 130,0 [120,0; 142,0] мм рт. ст., що було статистично значуще вищим порівняно з групою 2, яка була сформована з осіб із нормальним артеріальним тиском, де медіана САТ становила 120,0 [120,0; 130,0] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Підвищення систолічного артеріального тиску  $\geq 140$  мм рт. ст. до госпіталізації реєструвалося у 52 пацієнтів групи 1 (31,9%). Також у

групі 1 рівень ДАТ  $\geq 90$  мм рт. ст. реєструвався у 48 пацієнтів (29,4%), що додатково підтверджувало вищий гемодинамічний тягар у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною.

Оцінка функціонального стану нирок продемонструвала відмінності між групами. Зниження швидкості клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у групі 1 реєструвалося у 49 пацієнтів (31,8%), тоді як у групі 2 – у 17 осіб (19,5%) ( $p=0,04$ ) (рис. 3.3). Відповідно, ШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> спостерігалася у 114 пацієнтів групи 1 (68,2%) та у 70 осіб групи 2 (80,5%).

Медіанне значення ШКФ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було достовірно нижчим ( $p=0,03$ ).

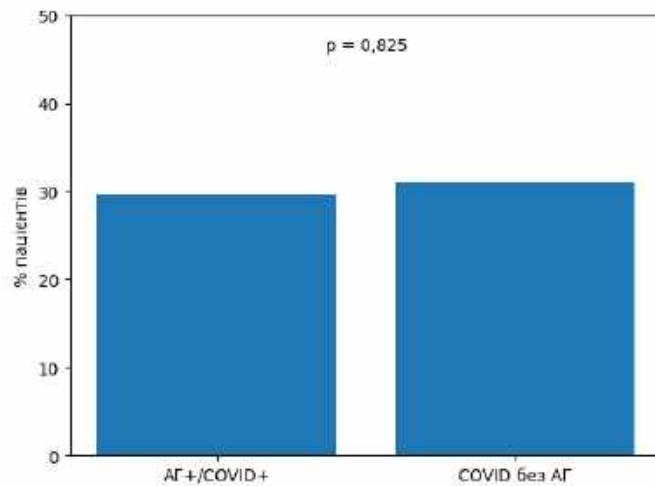


Рис. 3.3. Частота зниження швидкості клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Аналіз структури порушень вуглеводного обміну продемонстрував достовірні міжгрупові відмінності. У групі 1 ( $n=163$ ) гіперглікемія  $\geq 6,1$  ммоль/л реєструвалася у 43 пацієнтів (26,4%), тоді як у групі 2 ( $n=87$ ) – у 14 осіб (16,1%) ( $p=0,04$ ). Нормоглікемія ( $< 6,1$  ммоль/л) відповідно спостерігалася у 120 пацієнтів групи 1 (73,6%) та у 73 осіб групи 2 (83,9%) (рис. 3.4).

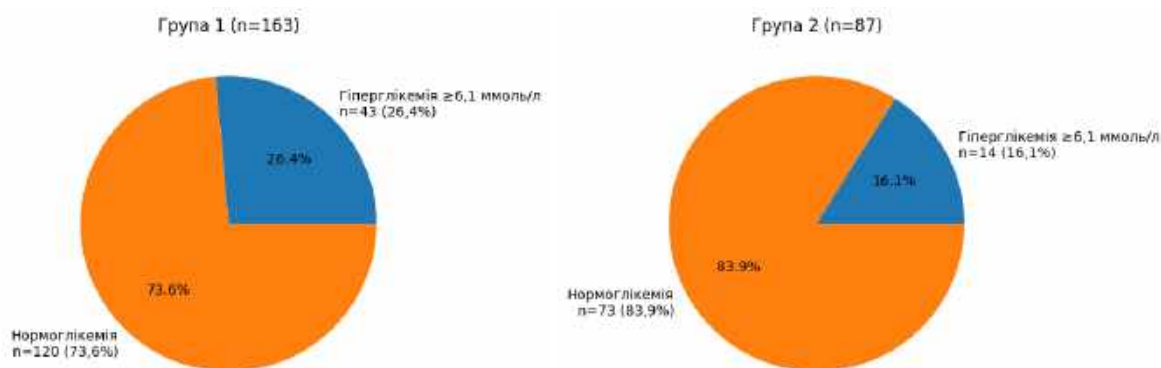


Рис. 3.4. Структура глікемії ( $\geq 6,1$  ммоль/л) у пацієнтів залежно від наявності артеріальної гіпертензії.

Медіанне значення глюкози у групі 1 становило 6,6 [5,9; 8,0] ммоль/л, що було статистично значуще вище порівняно з групою 2 – 6,1 [5,5; 7,2] ммоль/л ( $p=0,04$ ). Отримані результати свідчать про більш часті порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у гострий період COVID-19.

Структура антропометричних показників продемонструвала найбільш виражені міжгрупові відмінності. Надлишкова маса тіла ( $IMT > 25$  кг/м<sup>2</sup>) у групі 1 реєструвалися у 86 пацієнтів (52,8%), тоді як у групі 2 – у 29 осіб (33,3%). Різниця становила 19,5% та була статистично значущою ( $p=0,02$ ). Нормальна маса тіла ( $IMT \leq 25$  кг/м<sup>2</sup>) спостерігалася у 77 пацієнтів групи 1 (47,2%) та у 58 осіб групи 2 (66,7%) (рис. 3.5).

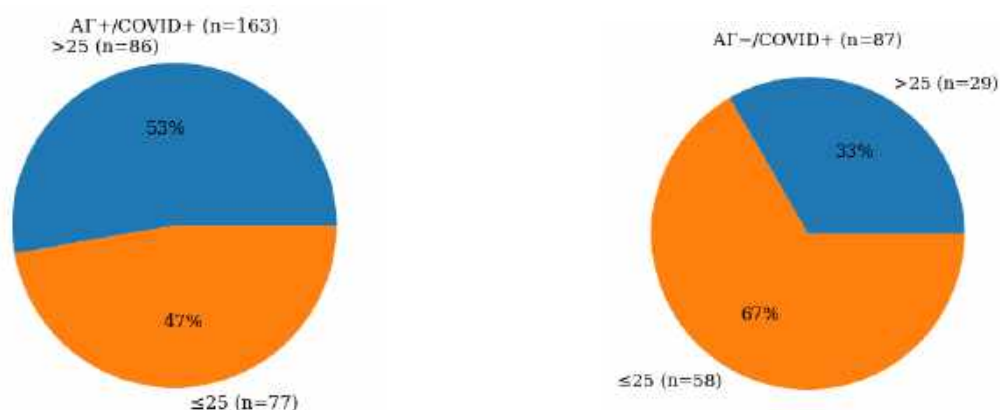


Рис. 3.5. Структура пацієнтів за  $IMT (> 25$  кг/м<sup>2</sup>) у групах порівняння.

З метою оцінки лабораторних особливостей перебігу COVID-19 проведено порівняльний аналіз гематологічних, запальних, біохімічних показників (таблиця 3.2). За більшістю показників статистично значущих відмінностей не встановлено. Водночас у пацієнтів з артеріальною гіпертензією відзначалися достовірно нижчі значення ШКФ, а також вища частота протеїнурії.

Таблиця 3.2.

**Лабораторні показники у пацієнтів з COVID-19 залежно від наявності артеріальної гіпертензії**

Показник	АГ+ / COVID+ (n=163)	АГ- / COVID+ (n=87)	Р
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,5 [4,5; 9,6]	6,2 [4,4; 8,9]	0,74
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	4,8 [4,3; 5,1]	4,7 [4,2; 5,0]	0,38
Гемоглобін, г/л	136,0 [124,0; 152,0]	134,0 [122,0; 149,0]	0,52
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	227,0 [148,0; 293,8]	235,0 [160,0; 301,0]	0,47
С-реактивний білок, мг/л	50,8 [28,1; 95,5]	48,4 [25,0; 90,2]	0,81
Феритин, мкг/л	435,3 [347,6; 733,1]	420,0 [330,0; 710,0]	0,66
Глюкоза, ммоль/л	6,6 [5,9; 8,0]	6,1 [5,5; 7,2]	0,04
Альбумін, г/л	39,0 [36,0; 41,6]	39,5 [37,0; 42,0]	0,29
АЛТ, Од/л	27,5 [19,7; 43,8]	31,5 [19,7; 50,7]	0,19
АСТ, Од/л	30,6 [26,0; 37,0]	32,4 [23,5; 43,4]	0,64
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,1 [6,1; 10,3]	8,9 [6,0; 10,0]	0,58
Холестерин, ммоль/л	3,2 [2,8; 3,4]	3,3 [3,0; 3,8]	0,21
Хлориди, ммоль/л	98,7 [98,4; 102,0]	100,2 [98,0; 102,5]	0,18
Натрій, ммоль/л	139,0 [137,5; 140,0]	139,0 [138,0; 141,0]	0,61
Калій, ммоль/л	4,7 [4,6; 5,1]	4,6 [4,4; 5,0]	0,33
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	66,8 [55,0; 89,0]	82,4 [68,0; 95,0]	0,03

ШКФ <60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	49 (31,8%)	17 (19,5%)	0,04
Протеїнурія, n (%)	45 (33,8%)	18 (20,7%)	0,03

З метою детальнішого аналізу пацієнтів з артеріальною гіпертензією було поділено на підгрупи контрольованої (n=94) та неконтрольованої АГ (n=69).

Пацієнти з контрольованою АГ (n=94) були старшими (медіанна різниця 10 років; p<0,01) та частіше жіночої статі — 53 особи (56,4%) порівняно з 27 пацієнтами (39,1%) у групі неконтрольованої АГ (n=69) (p=0,03).

Ожиріння (ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) частіше реєстрували у групі неконтрольованої АГ – у 47 пацієнтів (67,9%) проти 41 особи (43,2%) у групі контрольованої АГ (різниця 24,7%; p=0,04). Дані наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

**Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від контролю АГ**

<b>Показник</b>	<b>Контрольована АГ (група 1а) (n=94)</b>	<b>Неконтрольована АГ (група 1б) (n=69)</b>	<b>p</b>
Вік, роки (медіана [IQR])	70,0 [59,0; 74,0]	60,0 [53,0; 69,0]	<0,01
Жінки, n (%)	53 (56,4%)	27 (39,1%)	0,03
Ожиріння (ІМТ >25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	41 (43,2%)	47 (67,9%)	0,04
Прийом НПЗЗ, n (%)	67 (80,7%)	62 (66,1%)	0,02

У групі 1б медіанні значення систолічного та діастолічного артеріального тиску були достовірно вищими порівняно з групою 1а: 150 [140; 160] проти 120 [120; 130] мм рт. ст. для САТ та 90 [80; 100] проти 80 [80; 80] мм рт. ст. для ДАТ (p<0,001) (рис. 3.6). Таким чином, у групі 1а показники артеріального тиску

відповідали нормальним значенням, тоді як у групі 1б реєструвалися відхилення від норми як за систолічним, так і за діастолічним артеріальним тиском, що відображало недостатній контроль гемодинамічних показників у цій підгрупі.

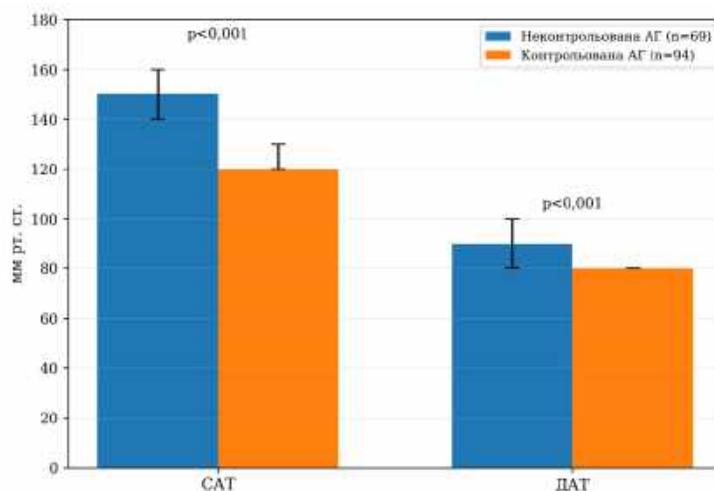


Рис. 3.6. Рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з неконтрольованою та контрольованою артеріальною гіпертензією.

У групі 1б спостерігався більш виражений респіраторний компонент перебігу захворювання. Порівняно з групою 1а, у пацієнтів із вищими показниками артеріального тиску медіана обсягу ураження легеневої тканини за даними комп'ютерної томографії була більшою і становила 30,0% [15,0; 38,8] проти 15,0% [10,0; 25,0] відповідно ( $p=0,04$ ), що відображало більш значний ступінь паренхіматозного залучення. Крім того, у групі 1б частіше реєструвалися епізоди клінічно значущого зниження сатурації кисню:  $SpO_2 < 92\%$  спостерігалось у 24 пацієнтів (34,8%) проти 17 пацієнтів (18,1%) у групі 1а

( $p=0,02$ ). Це свідчило про більшу вираженість гіпоксичного навантаження у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (рис. 3.7).

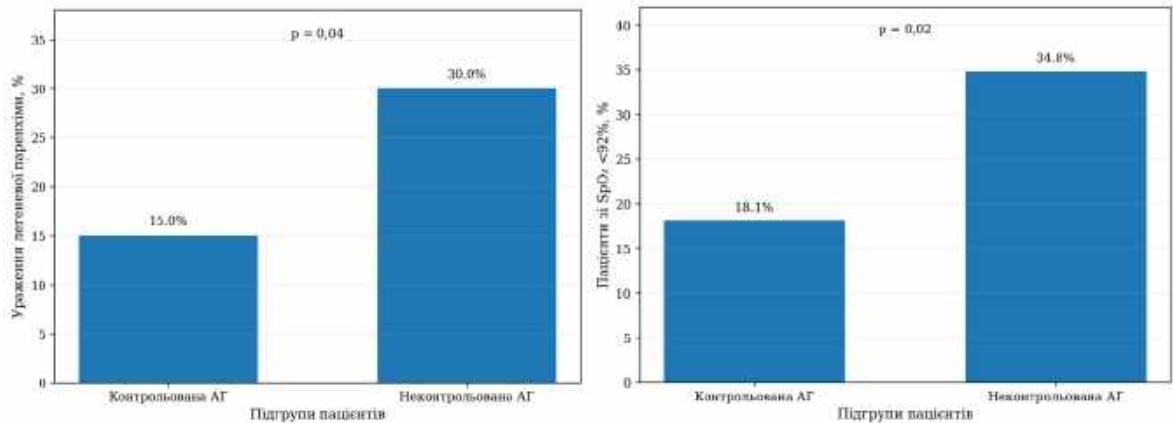


Рис. 3.7. Обсяг ураження легеневої паренхіми за даними КТ та SpO<sub>2</sub> залежно від контролю артеріального тиску, залежно від контролю артеріального тиску.

Зниження ШКФ <math><60</math> мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> достовірно частіше реєструвалося у групі 1а (n=94) – у 36 пацієнтів (40,0%) порівняно з групою 1б (n=69), де цей показник становив 14 випадків (20,3%) (рис. 3.8).

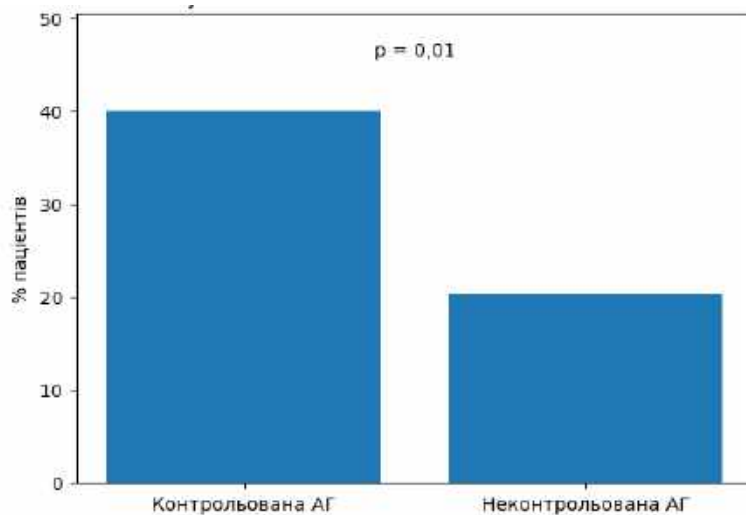


Рис. 3.8. Частота зниження швидкості клубочкової фільтрації <math><60</math> мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Частота протеїнурії серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поділених на підгрупи залежно від контролю артеріального тиску, була достовірно вищою

у групі 1а – 32 випадки (42,1% із 94) порівняно з групою 1б – 13 випадків (22,8% із 69) ( $p=0,02$ ) (рис. 3.9).

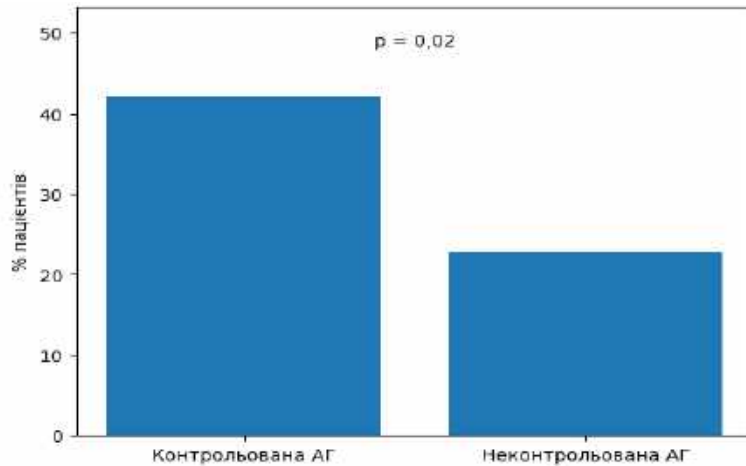


Рис. 3.9. Частота протеїнурії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від контролю артеріального тиску.

Аналіз показників вуглеводного обміну у межах пацієнтів з артеріальною гіпертензією не виявив статистично значущих відмінностей залежно від рівня контролю артеріального тиску. Медіанне значення глюкози у групі 1а ( $n=94$ ) становило 6,5 [5,7; 8,1] ммоль/л, тоді як у групі 1б ( $n=69$ ) – 6,6 [6,2; 7,7] ммоль/л ( $p=0,13$ ) (рис. 3.10).

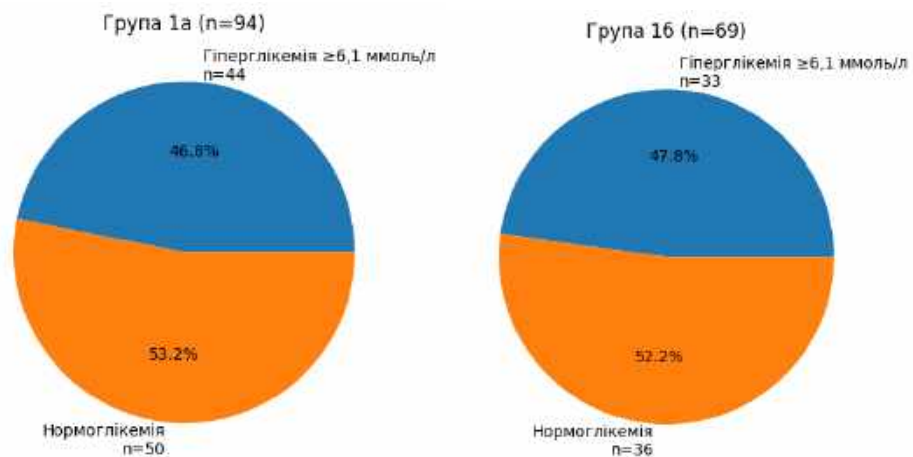


Рис. 3.10. Частота виявлення глікемії  $\geq 6,1$  ммоль/л у пацієнтів залежно від контролю артеріального тиску.

Таким чином, рівень глікемії у пацієнтів з контрольованою та неконтрольованою артеріальною гіпертензією суттєво не відрізнявся, що може свідчити про відносну автономність порушень вуглеводного обміну від поточного рівня гемодинамічного контролю в гострий період COVID-19.

Для оцінки запальної відповіді та біохімічних змін у межах групи артеріальної гіпертензії проведено аналіз основних лабораторних показників (таблиця 3.4). Вірогідної різниці у показниках запалення залежно від контролю АТ не встановлено.

*Таблиця 3.4.*

**Лабораторні показники у пацієнтів з артеріальною гіпертензією  
залежно від контролю артеріального тиску**

Показник	Група 1а (n=94)	Група 1б (n=69)	p
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	7,9 [4,6; 9,6]	5,3 [4,5; 8,8]	0,21
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	4,8 [4,1; 5,1]	4,8 [4,4; 5,1]	0,16
Гемоглобін, г/л	135,0 [124,0; 152,0]	140,0 [124,0; 150,0]	0,93
Анемія, n (%)	21 (24,7)	13 (18,8)	0,38
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	218,0 [145,0; 268,0]	248,0 [168,0; 358,0]	0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,5 [5,7; 8,1]	6,6 [6,2; 7,7]	0,13
Альбумін, г/л	39,1 [36,0; 40,4]	38,8 [36,3; 41,6]	0,37
АЛТ, Од/л	32,7 [20,2; 45,7]	23,2 [17,7; 42,2]	0,02
АСТ, Од/л	32,3 [27,6; 44,8]	30,6 [26,4; 33,9]	0,09
Загальний білірубін, мкмоль/л	9,2 [6,3; 10,9]	8,5 [5,5; 10,0]	0,03
Холестерин, ммоль/л	3,2 [3,2; 4,2]	3,1 [2,8; 3,4]	0,42
АЧТЧ, с	25,5 [24,8; 31,3]	29,0 [24,8; 31,8]	0,18
INR	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,2]	0,27
Фібриноген, г/л	6,2 [4,9; 6,7]	5,5 [5,0; 6,4]	0,46
Хлориди, ммоль/л	98,4 [95,0; 99,9]	102,0 [102,0; 104,7]	<0,01
Натрій, ммоль/л	138,0 [134,5; 139,0]	139,0 [139,0; 142,0]	0,09

Калій, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,0]	4,9 [4,6; 5,3]	0,22
----------------	----------------	----------------	------

За результатами аналізу лабораторних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією істотних системних відмінностей запальної відповіді залежно від контролю артеріального тиску не встановлено. Рівні лейкоцитів, С-реактивного білка, феритину та показники коагуляції статистично не відрізнялися між групами 1а та 1б. Водночас у групі 1б відзначалися вищі значення тромбоцитів ( $p=0,01$ ), тоді як у групі 1а — дещо вищі показники АЛТ ( $p=0,02$ ) та загального білірубіну ( $p=0,03$ ). Крім того, у групі 1б реєструвалися вищі концентрації хлоридів ( $p<0,01$ ).

При інтерпретації зазначених відмінностей необхідно враховувати, що частина пацієнтів у догоспітальному періоді отримувала нестероїдні протизапальні препарати як компонент симптоматичної терапії, що було встановлено зі слів хворих під час збору анамнезу (дані наведено в табл. 3.3). Фармакодинамічні ефекти цієї групи лікарських засобів можуть супроводжуватися функціональними змінами гепатоцелюлярних показників, модифікацією тромбоцитарної активності та впливом на водно-електролітний баланс через механізми регуляції ниркової гемодинаміки.

З метою системної оцінки взаємозв'язків між основними клінічними параметрами у межах усієї вибірки проведено кореляційний аналіз за методом Спірмена з акцентом на роль артеріального тиску як інтегрального показника органного навантаження. Встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем систолічного артеріального тиску та відсотком ураження легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ). Для діастолічного артеріального тиску аналогічна залежність була менш вираженою ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,006$ ). Одночасно  $SpO_2$  демонструвала зворотний зв'язок із систолічним артеріальним тиском ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,002$ ), що відображає асоціацію підвищеного гемодинамічного навантаження з більш вираженим гіпоксичним

компонентом. Систолічний артеріальний тиск також мав статистично значущий зворотний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,002$ ), діастолічний, відповідно,  $-r = -0,21$ ;  $p = 0,01$  (рис. 3.11).

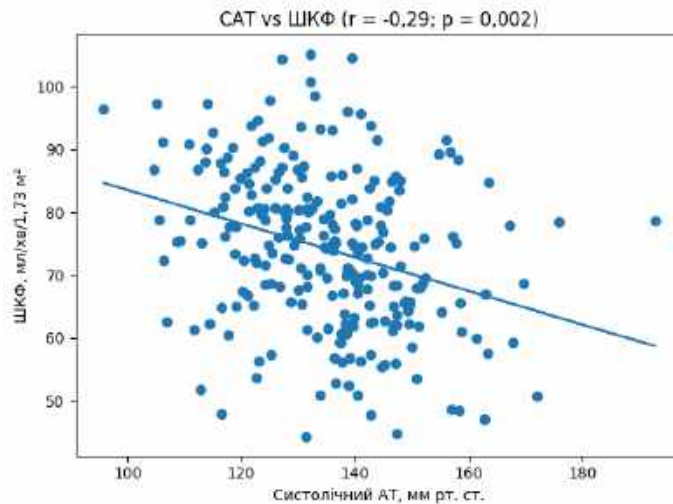


Рис. 3.11. Зв'язок між систолічним артеріальним тиском та швидкістю клубочкової фільтрації.

Також виявлено слабкий прямий зв'язок між рівнем артеріального тиску та наявністю протеїнурії ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,02$  для САТ).

Показники метаболізму також демонстрував взаємозалежність із гемодинамічними показниками: систолічний артеріальний тиск мав слабкий прямий зв'язок із рівнем глюкози крові ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,01$ ). Після корекції на вік цей зв'язок залишався статистично значущим (partial  $r = 0,19$ ;  $p = 0,02$ ), що свідчило про збереження асоціації між рівнем глікемії та гемодинамічним навантаженням незалежно від вікового чинника (рис. 3.12).

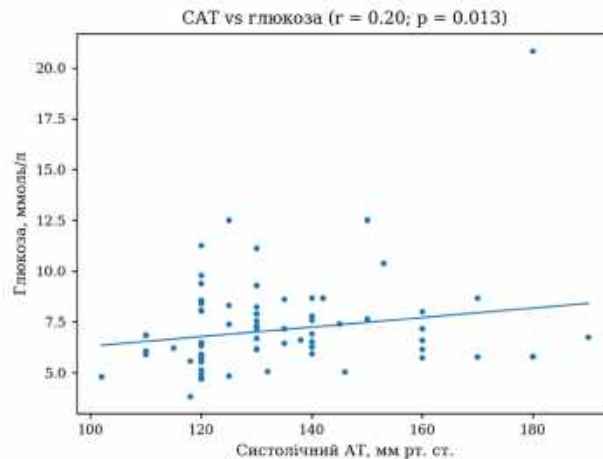


Рис. 3.12. Кореляційний зв'язок між рівнем глюкози крові та систолічним артеріальним тиском у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

З урахуванням того, що вік достовірно корелював як зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ), так і з відсотком ураження легеневої тканини ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,003$ ), проведено частковий кореляційний аналіз із контролем вікового чинника. Після корекції на вік зберігався статистично значущий прямий зв'язок між систолічним артеріальним тиском та обсягом легеневого ураження (partial  $r = 0,27$ ;  $p = 0,002$ ), а також зворотний зв'язок між систолічним артеріальним тиском та швидкістю клубочкової фільтрації (partial  $r = -0,24$ ;  $p = 0,004$ ) (рис. 3.13).

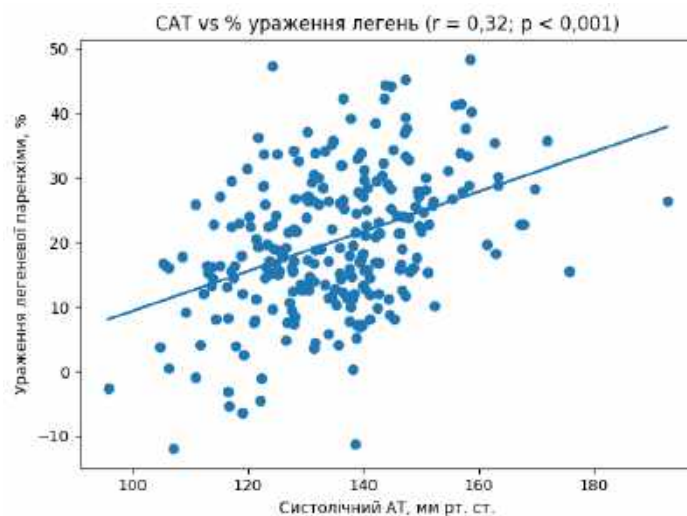


Рис. 3.13. Зв'язок між систолічним артеріальним тиском та обсягом ураження легеневої паренхіми.

Таким чином, навіть з урахуванням вікового чинника, артеріальний тиск зберігає незалежні асоціації з респіраторними, нефрологічними та метаболічними показниками.

### **3.2. Узагальнення результатів.**

Узагальнення отриманих результатів дозволяє розглядати артеріальну гіпертензію як клінічно значущий чинник, що пов'язаний з перебігом COVID-19. У внутрішньогоспітальний період у пацієнтів з гіпертонічною хворобою частіше реєструвалися ознаки більш вираженого респіраторного ураження, що проявлялося більшим обсягом змін легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії та меншими рівнями сатурації кисню. Така сукупність змін відображає асоціацію між наявністю вихідної артеріальної гіпертензії з підвищеним ризиком внутрішньогоспітальної тяжкості.

Додатковим підтвердженням системного характеру постковідних порушень є зміни біохімічних показників, зокрема трансаміназ. За даними метааналізу, постковідний період може супроводжуватися печінковим ушкодженням із підвищенням рівнів АЛТ та АСТ, а інсулінорезистентність асоціюється з вищими значеннями АЛТ і змінами співвідношення AST/ALT. Це дозволяє розглядати підвищення трансаміназ не як ізольовану лабораторну знахідку, а як один із проявів загального органного та метаболічного дисбалансу у пацієнтів у постковідному періоді.

Не менш важливою є динаміка показників артеріального тиску під час перебігу COVID-19. У частини пацієнтів спостерігалася спонтанна нормалізація артеріального тиску в період госпіталізації, що могло створювати враження стабілізації гемодинамічного стану. Проте навіть за умов нормалізації тиску у цих хворих виявлялися ознаки порушення функції нирок. Це свідчить про те, що стабілізація артеріального тиску не завжди відображає повноту системного відновлення та не виключає формування органного ураження. Особливої уваги заслуговують зміни з боку нирок: у пацієнтів із недостатнім контролем

артеріального тиску частіше реєструвалися ознаки ренального ураження, зокрема протеїнурія, що відображало більш несприятливий перебіг постковідного періоду. Частота протеїнурії (>300 мг/добу) серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поділених на підгрупи залежно від контролю артеріального тиску, була достовірно вищою у групі 1а – 32 випадки (42,1%) порівняно з групою 1б – 13 випадків (22,8%) ( $p=0,02$ ).

Таким чином, для оцінки постковідного ризику принципове значення має не лише факт наявності артеріальної гіпертензії, але й характер її перебігу у гострий період інфекції. Пацієнти, у яких під час COVID-19 відзначалися коливання рівня артеріального тиску або його спонтанна нормалізація, повинні розглядатися як група підвищеного ризику щодо нефрологічних змін у віддаленому періоді. У клінічній практиці це обґрунтовує необхідність лабораторного моніторингу після перенесеного захворювання, що має включати визначення рівня креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації та проведення загального аналізу сечі незалежно від поточних показників артеріального тиску, визначення рівня протеїнурії.

Отже, артеріальна гіпертензія впливає на перебіг COVID-19 на двох взаємопов'язаних рівнях. По-перше, у внутрішньогоспітальний період вона асоціюється з більшою вираженістю респіраторних проявів та підвищеним гіпоксичним навантаженням. По-друге, клінічне значення має характер гемодинамічної динаміки під час гострої фази, оскільки саме цей фактор може бути пов'язаний із формуванням або збереженням нефрологічних порушень.

Водночас слід враховувати особливості досліджуваної когорти. До аналізу не включалися пацієнти з критичним перебігом захворювання, які потребували тривалої інтенсивної респіраторної підтримки або мали тяжку органну недостатність, а також хворі яким було призначено дексаметазон. Таким чином, результати відображають закономірності у межах госпітальної популяції легкого ступеня тяжкості та не можуть бути безпосередньо екстрапольовані на пацієнтів із максимально тяжким перебігом.

Отримані дані узгоджуються з сучасними клінічними рекомендаціями щодо необхідності активного моніторингу функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинною патологією після перенесеного COVID-19 та підкреслюють доцільність індивідуалізованого спостереження цієї категорії хворих. [100, 114]

## РОЗДІЛ 4

### **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ, КОГНІТИВНА ФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.**

Артеріальна гіпертензія є одним із найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань і супроводжується підвищеним ризиком ураження органів-мішеней, зокрема головного мозку, що клінічно проявляється когнітивними та психоемоційними порушеннями. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2018, 2024), сучасний підхід до ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією передбачає не лише досягнення цільових рівнів артеріального тиску, але й комплексну оцінку функціонального стану, включно з когнітивною функцією, виключення депресивних розладів. [98, 103]

У постковідному періоді перебіг артеріальної гіпертензії у частини пацієнтів ускладнюється збереженням стійких соматичних, вегетативних, когнітивних і психоемоційних проявів, що відповідають визначенню постковідного синдрому, запропонованому Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO, 2021, 2025). Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо ведення осіб після перенесеного COVID-19, таким пацієнтам доцільно проводити розширену клінічну оцінку із включенням скринінгу когнітивних і психоемоційних порушень, особливо за наявності хронічних серцево-судинних захворювань. [94, 95]

Необхідність комплексного підходу до оцінки стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією також відображена у національних нормативних документах. Зокрема, Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та наказ МОЗ України № 1581 від 12.09.2024) передбачає врахування супутніх

функціональних і психоемоційних порушень при диспансерному спостереженні та оцінці ефективності лікування. [98, 99]

У цьому контексті клінічний аналіз перебігу артеріальної гіпертензії у постковідному періоді з урахуванням ступеня контролю артеріального тиску, особливостей системної гемодинаміки, а також стану когнітивної функції та психоемоційного статусу є обґрунтованим і доцільним. Саме такі підходи дозволяють більш повно охарактеризувати клінічний профіль пацієнтів та виявити чинники, асоційовані з більш несприятливим перебігом захворювання, що і стало підґрунтям для подальшого аналізу, наведеного у підрозділі 4.1.

#### **4.1. Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих, які перенесли COVID-19**

На першому етапі проведено порівняльний аналіз базових клінічних та гемодинамічних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19 та перебувають у постковідному періоді, і пацієнтів з артеріальною гіпертензією без анамнезу COVID-19. Такий підхід дозволяє оцінити, чи асоціюється постковідний синдром із формуванням відмінного клінічного профілю перебігу артеріальної гіпертензії.

До основної групи було включено 53 пацієнти з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді ( $n = 53$ ), до контрольної групи — 30 пацієнтів з артеріальною гіпертензією без перенесеного COVID-19 ( $n = 30$ ). Групи були порівнянні за основними демографічними характеристиками, що дозволяло коректно зіставляти клінічні та гемодинамічні показники (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1.

**Порівняльна характеристика груп хворих на артеріальну гіпертензію**

<b>Показник</b>	<b>АГ + COVID-19 (n=53)</b>	<b>АГ без COVID-19 (n=30)</b>	<b>p</b>
Вік, роки (M ± SD)	66,6 ± 6,3	69,2 ± 6,3	0,066
Чоловіки, n (%)	29 (54,7%)	21 (70,0%)	0,053
Жінки, n (%)	24 (45,3%)	9 (30,0%)	0,053
САТ, мм рт. ст. (M ± SD)	118,0 ± 11,2	134,1 ± 13,1	<0,001
ДАТ, мм рт. ст. (M ± SD)	73,7 ± 6,1	84,2 ± 9,4	<0,001
ЧСС, уд/хв (M ± SD)	77,2 ± 7,1	74,6 ± 6,8	0,099

Аналіз частоти клінічних симптомів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від перенесеного COVID-19 наведено в табл. 4.2. Отримані дані свідчать про можливий внесок постковідного періоду у формування більш вираженого клінічного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію.

Таблиця 4.2.

**Порівняння частоти клінічних симптомів у пацієнтів з АГ залежно від перенесеного COVID-19**

<b>Симптом</b>	<b>АГ + COVID+ (n=53)</b>	<b>АГ + COVID- (n=30)</b>	<b>p</b>
Загальна слабкість	46 (86,8%)	24 (80,0%)	0,412
Підвищена втомлюваність	49 (92,4%)	0 (0%)	<0,0001
Головний біль	28 (52,8%)	5 (16,7%)	0,001
Порушення сну	12 (22,6%)	1 (3,3%)	0,021
Серцебиття	10 (18,9%)	3 (10,0%)	0,276
Задишка	19 (63,3%)	14 (26,4%)	0,001
Зниження настрою	40 (75,5%)	0 (0%)	<0,0001

У пацієнтів з АГ після перенесеного COVID-19 достовірно частіше реєструвалися підвищена втомлюваність ( $p < 0,001$ ), зниження настрою ( $p < 0,001$ ), головний біль ( $p = 0,001$ ) та порушення сну ( $p = 0,021$ ). Частота загальної слабкості та серцебиття між групами статистично не відрізнялася ( $p > 0,05$ ).

Міжгруповий аналіз клініко-демографічних показників проводився між пацієнтами з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді та пацієнтами з АГ без перенесеного COVID-19. Середній вік у групі АГ + COVID-19 становив  $66,6 \pm 6,3$  року, у контрольній групі —  $69,2 \pm 6,3$  року; міжгрупова різниця статистично незначуща ( $t = -1,86$ ;  $p = 0,066$ ). Розподіл за статтю також не відрізнявся: чоловіки — 29 із 53 (54,7%) проти 21 із 30 (70,0%), жінки — 24 із 53 (45,3%) проти 9 із 30 (30,0%);  $\chi^2 = 3,75$ ;  $p = 0,053$ .

Водночас гемодинамічні показники достовірно відрізнялися між групами. Середній систолічний артеріальний тиск у групі АГ + COVID-19 становив  $118,0 \pm 11,2$  мм рт. ст., тоді як у групі АГ без COVID-19 —  $134,1 \pm 13,1$  мм рт. ст.;  $t = -5,64$ ;  $p < 0,001$ . Діастолічний артеріальний тиск також був нижчим у постковідній групі —  $73,7 \pm 6,1$  мм рт. ст. проти  $84,2 \pm 9,4$  мм рт. ст.;  $t = -6,02$ ;  $p < 0,001$ . Таким чином, при відсутності статистично значущих відмінностей за віком та статтю ( $p > 0,05$ ) встановлено достовірні міжгрупові відмінності саме за показниками системної гемодинаміки ( $p < 0,001$ ), але в межах нормальних значень.

На наступному етапі дослідження проведено аналіз структури клінічних скарг та показників системної гемодинаміки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді залежно від ступеня контролю артеріального тиску. Пацієнтів було розподілено на дві підгрупи відповідно до досягнутих рівнів артеріального тиску: АТ  $< 140/90$  мм рт. ст. — 30 пацієнтів (56,6%) та АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. — 23 пацієнти (43,4%).

Аналіз частоти клінічних скарг залежно від рівня контролю артеріального тиску показав, що статистично достовірна різниця між підгрупами встановлена лише щодо загальної слабкості: вона реєструвалася у 14 із 30 пацієнтів (46,7%) з

контрольованим АТ та у 19 із 23 пацієнтів (82,6%) з неконтрольованим перебігом артеріальної гіпертензії ( $p = 0,010$ ). Для інших симптомів — головного болю, міалгій, задишки при фізичному навантаженні, порушень сну, серцебиття та запаморочення — достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено ( $p > 0,05$ ), хоча при недостатньому контролі артеріального тиску простежувалася тенденція до більшої їх поширеності. Таким чином, недостатній контроль артеріального тиску у постковідному періоді асоціювався зі статистично значущим зростанням частоти загальної слабкості, тоді як за іншими клінічними проявами між підгрупами встановлено лише недостовірні відмінності.

У пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією середні значення систолічного артеріального тиску становили  $145,4 \pm 13,9$  мм рт. ст., що на  $27,4$  мм рт. ст. (приріст на  $23,2\%$ ;  $p < 0,001$ ) перевищувало показник у пацієнтів з досягнутими цільовими рівнями артеріального тиску, у яких САТ становив  $118,0 \pm 11,2$  мм рт. ст. Різниця за діастолічним артеріальним тиском між підгрупами відображена на рисунку 4.1. Діастолічний артеріальний тиск у підгрупі з неконтрольованим перебігом АГ становив  $89,8 \pm 7,1$  мм рт. ст. проти  $73,7 \pm 6,1$  мм рт. ст. у контрольованій групі (збільшення на  $21,8\%$ ;  $p < 0,001$ ).

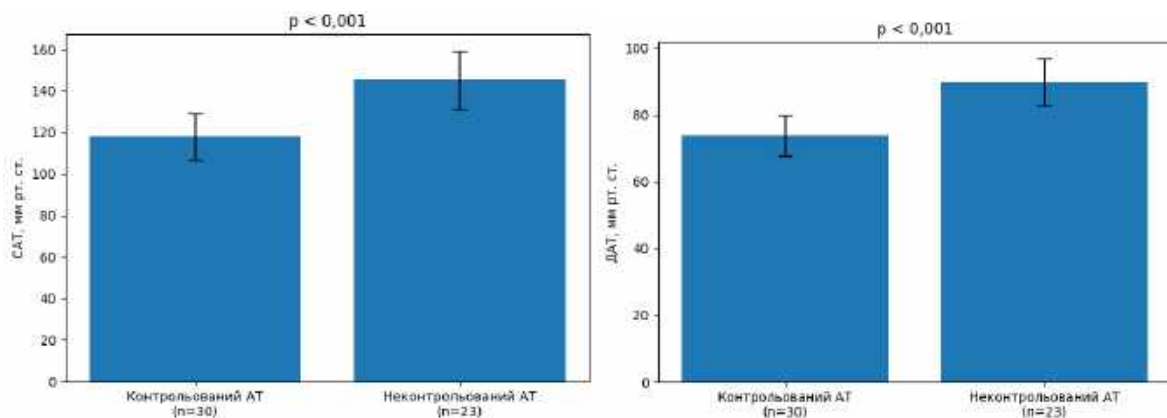


Рис. 4.1. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів із контрольованою та неконтрольованою артеріальною гіпертензією ( $M \pm SD$ ).

Окрему клінічну значущість має частота серцевих скорочень у спокої, оскільки її підвищення понад 80 за хвилину у хворих на артеріальну гіпертензію асоціюється з вищим серцево-судинним ризиком і може розглядатися як додатковий показник несприятливого гемодинамічного профілю. Під час додаткового аналізу встановлено, що частота серцевих скорочень понад 80 за хвилину реєструвалася у 30 із 53 пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді, що становило 56,6%. У контрольній групі цей показник виявлено у 19 із 30 пацієнтів, що становило 63,3%. Отже, більш ніж у половини обстежених в обох групах відзначалося підвищення ЧСС понад 80 за хвилину.

У пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією середня частота серцевих скорочень була вищою, ніж у пацієнтів з контрольованим АТ —  $98,4 \pm 12,5$  уд/хв проти  $84,2 \pm 9,4$  уд/хв ( $p = 0,026$ ), що може свідчити про додаткове симпатикотонічне навантаження (рис. 4.2).

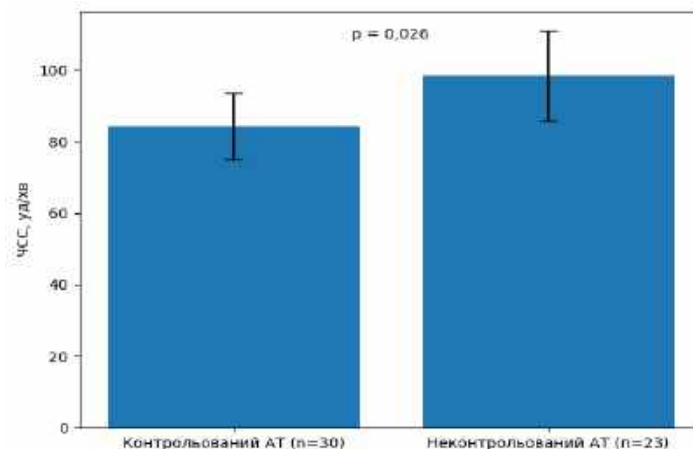


Рис. 4.2. Частота серцевих скорочень у пацієнтів із контрольованою та неконтрольованою артеріальною гіпертензією ( $M \pm SD$ ).

Таким чином, у пацієнтів з неконтрольованим перебігом АГ відзначалося статистично значуще підвищення частоти серцевих скорочень.

З метою уточнення взаємозв'язків між показниками гемодинаміки проведено кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Спірмена.

Встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем систолічного артеріального тиску та частотою серцевих скорочень ( $\rho = 0,36$ ;  $p = 0,008$ ), що свідчить про асоціацію підвищення САТ із зростанням ЧСС. Аналогічна, хоча менш виражена, залежність визначена між діастолічним артеріальним тиском та частотою серцевих скорочень ( $\rho = 0,29$ ;  $p = 0,037$ ) (рис. 4.3).

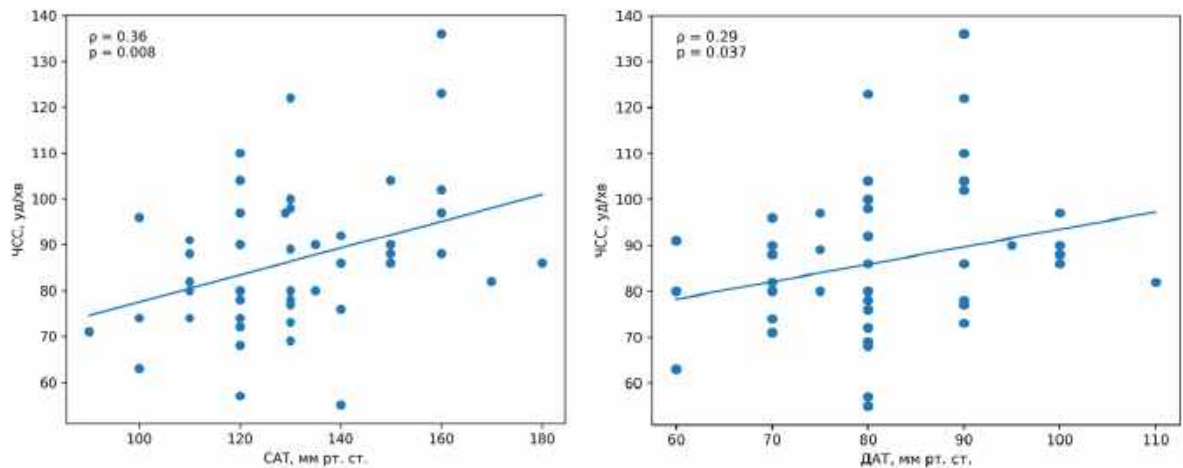


Рис. 4.3. Взаємозв'язок між систолічним та діастолічним артеріальним тиском та частотою серцевих скорочень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді.

Отримані результати підтверджують наявність взаємозалежності між рівнем артеріального тиску та показниками автономної регуляції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді.

#### **4.2. Особливості когнітивної функції та психоемоційного стану хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19**

З метою комплексної оцінки функціонального стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією у дослідженні проведено аналіз когнітивної функції та психоемоційного стану із застосуванням стандартизованих психометричних інструментів (MMSE, PHQ-9, SSS-8). Порівняльний аналіз здійснювали між пацієнтами з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді ( $n = 53$ ) та

пацієнтами з артеріальною гіпертензією без перенесеного COVID-19 (n = 30), що дозволило оцінити вплив перенесеної інфекції на формування когнітивного та психоемоційного профілю. [103, 125]

Аналіз показників MMSE продемонстрував вищу частоту когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді порівняно з групою контролю. Частка осіб із MMSE <27 балів становила 32,1% (n = 17 із 53) проти 20,0% (n = 6 із 30). У постковідній групі додатково реєструвалися випадки помірного когнітивного зниження (5,7%; n = 3) та показники <20 балів (1,9%; n = 1), тоді як у контрольній групі такі зміни відсутні. Середні значення MMSE становили 26,81 ± 3,70 бала у постковідній групі та 27,37 ± 0,96 бала у контрольній; статистично значущої різниці за середнім балом не встановлено (p = 0,305). Отримані дані свідчать про тенденцію до більшої вираженості когнітивних змін у пацієнтів після перенесеного COVID-19 (рис. 4.4).

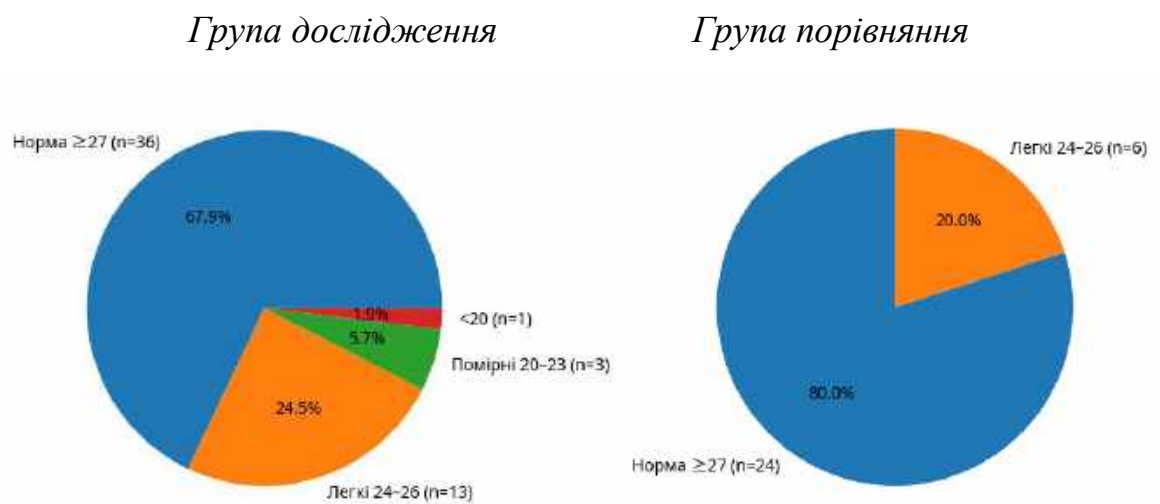


Рис. 4.4. Порівняльний розподіл рівнів когнітивної функції за MMSE у групах дослідження.

Аналіз показників PHQ-9 засвідчив достовірно вищу вираженість депресивної симптоматики у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді. Середній бал у цій групі становив  $M \pm SD$  11,92 ± 3,31

проти  $M \pm SD$   $6,67 \pm 2,35$  у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Частка пацієнтів із клінічно значущими депресивними проявами ( $PHQ-9 \geq 10$  балів) у постковідній когорті була суттєво більшою, ніж у групі без перенесеного COVID-19 (рис. 4.5).

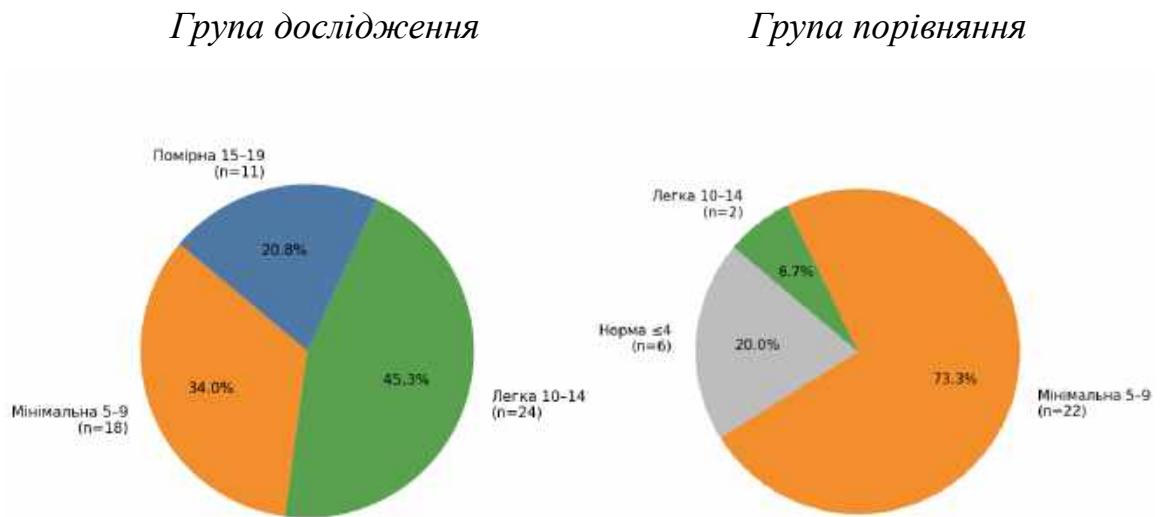


Рисунок 4.5. Порівняльний розподіл рівнів депресивних проявів за шкалою PHQ-9 у групах дослідження.

Отримані результати свідчать про асоціацію перенесеної інфекції з формуванням більш виражених порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Оцінка соматичних проявів за шкалою SSS-8 продемонструвала суттєві міжгрупові відмінності. У групі АГ+/COVID+ частка пацієнтів із високим та дуже високим рівнем соматичних симптомів ( $\geq 12$  балів) становила 73,6% ( $n = 39$  із 53), тоді як у групі АГ+/COVID- — 6,7% ( $n = 2$  із 30). Водночас у контрольній групі переважали низькі та середні показники соматичного навантаження. Мінімальний або низький рівень соматичних симптомів (0–7 балів) реєструвався у 19,3% ( $n = 16$ ), середній рівень (8–11 балів) — у 31,3% ( $n = 26$ ), високий (12–15 балів) — у 28,9% ( $n = 24$ ), дуже високий ( $>15$  балів) — у 20,5% ( $n = 17$ ) (рис. 4.6).

*Група дослідження*

*Група порівняння*

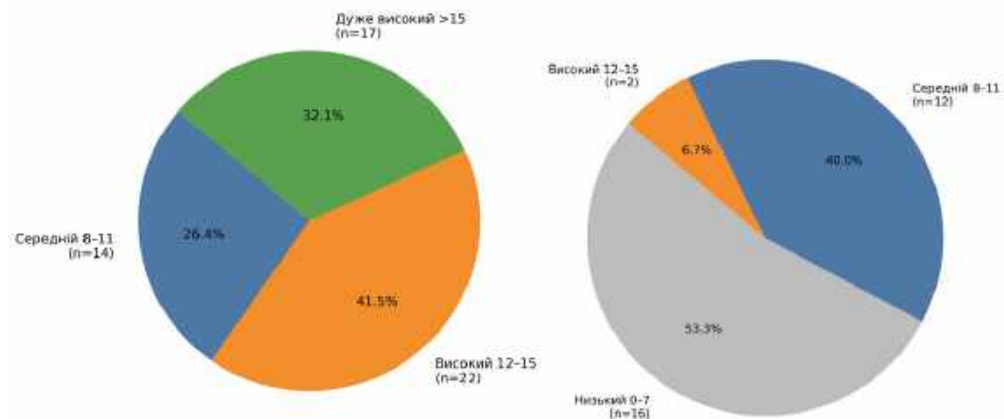


Рис. 4.6. Порівняльний розподіл рівнів соматичних проявів за шкалою SSS-8 у групах дослідження.

Отриманий розподіл демонструє виражене зміщення структури соматичних скарг у групі дослідження в бік високих та дуже високих рівнів, тоді як у контрольній когорті домінують низькі та середні показники.

Найбільш типовими проявами були порушення сну, загальна слабкість, зниження працездатності, відчуття внутрішнього напруження та дифузний м'язовий біль без чіткої органної локалізації, що відображало системний характер постковідних змін.

Отримані результати свідчили, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді поряд із когнітивними та емоційними змінами зберігалися також соматичні скарги, що відображало комплексний характер постковідних порушень. З урахуванням виявлених відмінностей за шкалами MMSE, PHQ-9 та SSS-8 наступним етапом аналізу стало вивчення взаємозв'язків між когнітивними, емоційними та соматичними показниками. [94, 95]

З метою уточнення взаємозв'язків між когнітивними та психоемоційними показниками проведено кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Спірмена (n = 53). Встановлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок між

рівнем депресивної симптоматики (PHQ-9) та показниками когнітивної функції (MMSE) ( $\rho = -0,27$ ;  $p = 0,049$  (рис. 4.7).

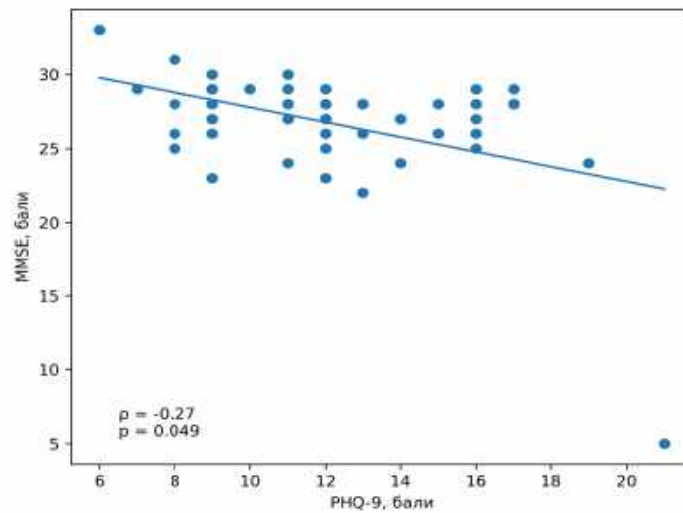


Рис. 4.7. Взаємозв'язок між рівнем депресивної симптоматики (PHQ-9) та когнітивною функцією (MMSE) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді.

Додатково проведено кореляційний аналіз між показниками артеріального тиску та клініко-психометричними характеристиками у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді ( $n = 53$ ). Для систолічного артеріального тиску статистично значущий слабкий зворотний зв'язок встановлено лише з віком ( $\rho = -0,27$ ;  $p = 0,047$ ). Достовірних асоціацій САТ з когнітивною функцією за MMSE ( $\rho = -0,12$ ;  $p = 0,386$ ), депресивною симптоматикою за PHQ-9 ( $\rho = 0,18$ ;  $p = 0,207$ ), соматичними проявами за SSS-8 ( $\rho = 0,04$ ;  $p = 0,775$ ) та статтю ( $\rho = -0,10$ ;  $p = 0,492$ ) не встановлено.

Для діастолічного артеріального тиску також виявлено статистично значущий слабкий зворотний зв'язок з віком ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,012$ ), тоді як асоціації з MMSE ( $\rho = -0,02$ ;  $p = 0,874$ ), PHQ-9 ( $\rho = 0,18$ ;  $p = 0,192$ ), SSS-8 ( $\rho = 0,01$ ;  $p = 0,948$ ) і статтю ( $\rho = -0,04$ ;  $p = 0,766$ ) були недостовірними. Найбільш виражений серед проаналізованих зв'язків встановлено саме між віком і діастолічним артеріальним тиском: виявлено слабкий зворотний кореляційний

зв'язок, що свідчив про тенденцію до нижчих значень ДАТ у пацієнтів старшого віку (рис. 4.8).

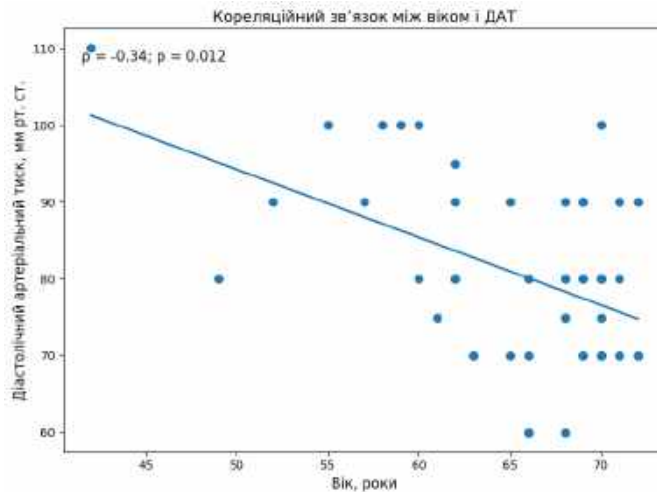


Рис. 4.8. Кореляційний зв'язок між віком і діастолічним артеріальним тиском у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді.

Отже, у даній когорті рівні артеріального тиску не демонстрували статистично значущого зв'язку з вираженістю когнітивних, депресивних або соматичних проявів, а єдиним чинником, пов'язаним із варіабельністю САТ і ДАТ, був вік.

Таким чином, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді встановлено вищу вираженість депресивної симптоматики та соматичних проявів порівняно з групою без перенесеного COVID-19, тоді як за показниками когнітивної функції відзначалася лише тенденція до більшої частоти порушень. Кореляційний аналіз у межах постковідної когорти виявив слабкий зворотний зв'язок між MMSE і PHQ-9, а також слабкий зворотний зв'язок артеріального тиску з віком. Достовірних асоціацій показників артеріального тиску з MMSE, PHQ-9, SSS-8 та статтю не встановлено.

Проведений порівняльний аналіз показав, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді клінічний стан характеризувався поєднанням гемодинамічних, психоемоційних та соматичних особливостей, які

відрізнялися від показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без перенесеного COVID-19. За відсутності статистично значущих відмінностей між групами за віком і статтю встановлено достовірні міжгрупові відмінності за показниками системної гемодинаміки: у постковідній групі рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску були нижчими, ніж у групі порівняння. Водночас більш ніж у половини обстежених в обох групах реєструвалася частота серцевих скорочень понад 80 за хвилину, що дозволяє розглядати цей показник як додаткову ознаку несприятливого гемодинамічного профілю.

### **4.3. Узагальнення результатів.**

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді достовірно частіше реєструвалися підвищена втомлюваність, головний біль, порушення сну та зниження настрою, задишка. При аналізі постковідної когорти залежно від контролю артеріального тиску статистично значущою відмінністю була більша частота загальної слабкості у пацієнтів з недостатнім контролем артеріального тиску. У цій же підгрупі встановлено вищі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також вищу частоту серцевих скорочень. Кореляційний аналіз підтвердив прямий зв'язок між рівнем артеріального тиску та частотою серцевих скорочень, що вказувало на поєднання недостатнього контролю артеріального тиску з більшою напруженістю гемодинамічних реакцій. Психометрична оцінка показала, що у пацієнтів у постковідному періоді за шкалою PHQ-9 виявлено вищу вираженість депресивної симптоматики, а за шкалою SSS-8 — більшу частку осіб з високим і дуже високим рівнем соматичних проявів. У межах постковідної когорти встановлено слабкий зворотний зв'язок між MMSE і PHQ-9, що свідчило про нижчі показники когнітивної функції при більшій вираженості депресивної симптоматики. Також для систолічного і діастолічного артеріального тиску виявлено слабкий зворотний зв'язок з віком. Отримані дані підтверджують, що артеріальна гіпертензія у постковідному періоді супроводжується більш вираженими

психоемоційними і соматичними проявами, а при недостатньому контролі артеріального тиску — ще й більш напруженим гемодинамічним профілем.

## РОЗДІЛ 5

### **СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА РІВЕНЬ ФАКТОРІВ РОСТУ (IGF-1, TGF- $\beta$ 1) У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.**

Після завершення гострої фази інфекції SARS-CoV-2 у значної частини пацієнтів зберігаються клінічні, лабораторні та функціональні зміни, що об'єднуються поняттям постковідного синдрому. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, його прояви спостерігаються у 30–50% осіб протягом кількох місяців після перенесеної інфекції. При цьому серед найбільш поширених змін у постковідному періоді відзначаються порушення метаболічного гомеостазу, зокрема, зміни вуглеводного обміну.

Результати сучасних клінічних досліджень свідчать, що після перенесеного COVID-19 у 40–60% пацієнтів можуть виявлятися ознаки інсулінорезистентності або порушеної толерантності до глюкози навіть за відсутності раніше встановленого цукрового діабету. У деяких когортних дослідженнях частота гіперглікемії натще перевищує 50%, що вказує на високу поширеність субклінічних метаболічних змін у постковідному періоді. Подібні зміни розглядаються як один із ключових компонентів довготривалих системних порушень, що формуються після перенесеної вірусної інфекції.

Особливу клінічну значущість ці зміни мають у пацієнтів із серцево-судинною патологією, насамперед з артеріальною гіпертензією. Відомо, що артеріальна гіпертензія часто поєднується з інсулінорезистентністю, порушенням ендотеліальної функції, змінами нейрогуморальної регуляції та активацією системних метаболічних механізмів. У постковідному періоді ці процеси можуть посилюватися, що сприяє формуванню більш виражених кардіометаболічних змін. За результатами міжнародних спостережень, наявність артеріальної

гіпертензії асоціюється з більш високою частотою порушень глікемічного контролю та інсулінорезистентності після перенесеного COVID-19.

Важливим аспектом оцінки метаболічного стану у таких пацієнтів є аналіз системи факторів росту, які беруть участь у регуляції клітинного метаболізму, процесів адаптації та структурних змін тканин. До найбільш значущих із них належать інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) та трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). IGF-1 відіграє важливу роль у підтриманні чутливості тканин до інсуліну, регуляції клітинного енергетичного обміну та функціональної активності ендотелію. Натомість TGF- $\beta$ 1 є одним із ключових медіаторів ремоделювання тканин і формування фібротичних змін, що мають значення для прогресування ураження органів-мішеней.

Сучасні дослідження свідчать, що у постковідному періоді може відбуватися зміна співвідношення між цими ростовими факторами. Зниження концентрації IGF-1 асоціюється зі зниженням метаболічної адаптації та погіршенням чутливості тканин до інсуліну. Водночас підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 пов'язують із посиленням процесів тканинного ремоделювання, зокрема у судинній та нирковій тканині. Таке поєднання метаболічних і структурних змін може мати суттєве значення для перебігу серцево-судинних захворювань у постковідному періоді.

Таким чином, порушення вуглеводного обміну та зміни системи факторів росту можуть розглядатися як взаємопов'язані складові кардіометаболічних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Комплексна оцінка цих показників дозволяє більш повно охарактеризувати особливості метаболічного стану, а також визначити їх можливий зв'язок із функціональним станом органів-мішеней.

У зв'язку з цим у подальших підрозділах розділу проведено аналіз показників вуглеводного обміну – рівнів глікемії, інсуліну та індексу інсулінорезистентності, – а також досліджено особливості змін факторів росту IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.

### **5.1. Рівень інсуліну, глікемії, інсулінорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19**

Проведено комплексний аналіз показників вуглеводного обміну, зокрема, рівня глюкози крові, інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19.

До дослідження включено 55 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19 та перебували у постковідному періоді. У структурі вибірки жінок було 29 (57,7%), чоловіків – 26 (42,3%). Середній вік обстежених становив  $48,4 \pm 12,8$  року, середній індекс маси тіла –  $27,2 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>. Базові гемодинамічні показники характеризувалися підвищеним рівнем артеріального тиску: середній рівень систолічного артеріального тиску становив  $151,0 \pm 13,0$  мм рт.ст., діастолічного –  $92,5 \pm 6,8$  мм рт.ст., частота серцевих скорочень –  $72,2 \pm 7,2$  уд/хв. Легкий перебіг COVID-19 відзначався у 36 пацієнтів (65,5%), середній – у 19 (34,5%). При оцінці показників вуглеводного обміну встановлено, що медіана рівня глюкози крові становила 6,0 [5,2; 7,1] ммоль/л; при цьому підвищення глікемії  $\geq 5,6$  ммоль/л виявлено у 34 із 55 обстежених (61,8%), рівень глюкози  $\geq 6,1$  ммоль/л – у 23 із 55 (41,8%), а  $\geq 7,0$  ммоль/л – у 14 із 55 (25,4%). Середній рівень інсуліну становив  $4,46 \pm 0,66$  мкМО/мл, ознак гіперінсулінемії в загальній вибірці не виявлено. Середнє значення індексу НОМА-IR становило  $1,27 \pm 0,42$ ; значення НОМА-IR  $\geq 2,0$  визначалося у 3 із 55 пацієнтів (5,4 %).

Додатково проведено аналіз залежно від ступеня артеріальної гіпертензії з метою оцінки впливу перенесеного COVID-19 на показники вуглеводного обміну. До групи з АГ I ступеня увійшло 23 пацієнти (41,8 %), до групи з АГ II ступеня — 32 пацієнти (58,2 %) (рис. 5.1).

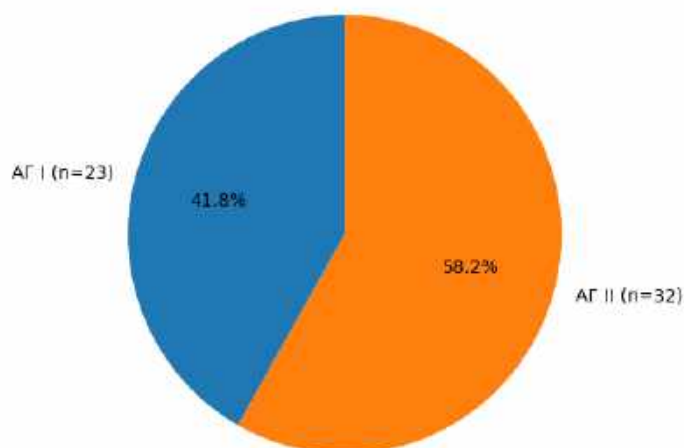


Рис. 5.1. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня артеріальної гіпертензії.

Середній вік обстежених становив 55,87 [40; 75] років. У структурі вибірки переважали жінки – 29 осіб (57,7%), тоді як чоловіків було 26 (42,3%). Індекс маси тіла у досліджуваній когорті становив у середньому 27,34 [17,97; 38,57] кг/м<sup>2</sup>, що відповідало переважно надлишкової масі тіла.

Базові гемодинамічні показники характеризувалися підвищеним рівнем артеріального тиску: середній рівень систолічного артеріального тиску становив 150,45 [130;170] мм рт.ст., діастолічного – 92,27 [80; 100] мм рт.ст. Частота серцевих скорочень у середньому становила 72,51 [50;90] уд/хв. За тяжкістю перенесеної коронавірусної інфекції більшість пацієнтів мали легкий перебіг COVID-19 – 36 осіб (65,5%), тоді як середній ступінь тяжкості відзначався у 19 пацієнтів (34,5 %).

Основні клініко-демографічні характеристики досліджуваної вибірки залежно від ступеня артеріальної гіпертензії наведені у таблиці 5.1.

## Характеристика пацієнтів з АГ , які перенесли COVID-19

Показник	Загальна група (n=55)	АГ I (n=23)	АГ II (n=32)	p
Чоловіки, n (%)	26 (42,3)	11 (47,8)	15 (46,9)	0,94
Жінки, n (%)	29 (57,7)	12 (52,2)	17 (53,1)	
Вік, роки	55,9 ± 8,6	54,3 ± 7,9	57,1 ± 8,9	0,24
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 4,6	26,5 ± 4,2	27,9 ± 4,8	0,28
САТ, мм рт.ст.	150,4 ± 11,7	141,8 ± 7,9	156,7 ± 9,4	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	92,3 ± 7,6	87,4 ± 5,8	95,8 ± 6,4	<0,001
ЧСС, уд/хв	72,5 ± 9,1	71,3 ± 8,4	73,4 ± 9,5	0,39
Легкий COVID, n (%)	36 (65,5)	16 (69,6)	20 (62,5)	0,58
Середній COVID, n (%)	19 (34,5)	7 (30,4)	12 (37,5)	0,58

Отримані результати свідчать про достатню однорідність досліджуваної вибірки за основними клінічними характеристиками, що дозволяє коректно проводити подальший аналіз показників вуглеводного обміну у досліджуваних групах.

Для оцінки можливого впливу тяжкості перенесеної коронавірусної інфекції на стан вуглеводного обміну проведено порівняльний аналіз рівня глюкози крові, інсуліну та індексу інсулінорезистентності HOMA-IR у пацієнтів, які перенесли легкий та середній перебіг COVID-19.

У пацієнтів з легким перебігом COVID-19 медіана рівня глюкози становила 6,2 [5,6; 7,3] ммоль/л, тоді як у пацієнтів із середнім перебігом інфекції – 7,1 [6,2;

8,6] ммоль/л (референтні значення <5,6 ммоль/л), що перевищує верхню межу норми та свідчить про більш виражені порушення глікемічного контролю у пацієнтів із середнім перебігом захворювання. [102]

Середній рівень інсуліну у групі з легким перебігом COVID-19 становив  $4,21 \pm 0,84$  мкМО/мл, тоді як у пацієнтів із середнім перебігом –  $4,73 \pm 0,92$  мкМО/мл (референтні значення 2,6–24,9 мкМО/мл), що відповідає нижньо-нормальному діапазону. [102]

Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR у групі з легким перебігом інфекції становив  $1,12 \pm 0,47$ , тоді як у пацієнтів із середнім перебігом –  $1,46 \pm 0,63$  (референтні значення <2,5–3,0), що не перевищує порогових значень інсулінорезистентності, однак характеризується тенденцією до підвищення у пацієнтів із більш тяжким перебігом перенесеної інфекції. [102]

Розподіл значень глюкози, інсуліну та індексу HOMA-IR, в залежності від ступеню перенесеного COVID-19, наведено на рисунках 5.2–5.4.

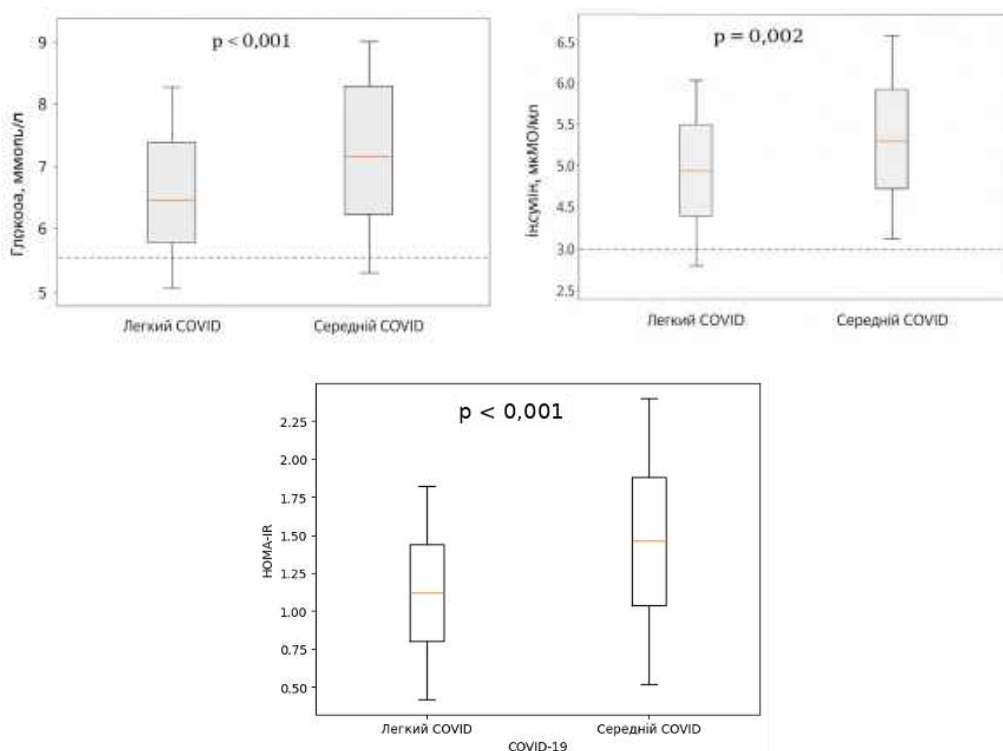


Рис. 5.2 – 5.4. Рівень глюкози, інсуліну та індексу HOMA залежно від ступеня тяжкості перенесеного COVID-19 у пацієнтів із АГ.

Таким чином, у пацієнтів із середнім перебігом COVID-19 відзначалася тенденція до більш високих показників глюкози та індексу НОМА-IR порівняно з пацієнтами, які перенесли легкий перебіг інфекції. Подальший аналіз проведено залежно від ступеня артеріальної гіпертензії.

Для оцінки впливу ступеня артеріальної гіпертензії на показники вуглеводного обміну проведено порівняльний аналіз рівня глюкози крові, інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR у пацієнтів з АГ I (n = 23) та АГ II ступеня (n = 32).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією I ступеня медіана рівня глюкози крові становила 6,1 [5,4; 7,2] ммоль/л, тоді як у пацієнтів з АГ II ступеня – 7,0 [6,1; 8,4] ммоль/л. Міжгрупова різниця становила 0,9 ммоль/л, що відповідало підвищенню рівня глюкози на 14,8% у пацієнтів з АГ II ступеня (p = 0,038). Підвищення рівня глюкози  $\geq 6,1$  ммоль/л у групі АГ I ступеня виявлено у 14 пацієнтів (60,9%), тоді як у групі АГ II ступеня – у 26 пацієнтів (81,3%). Абсолютна міжгрупова різниця за частотою гіперглікемії становила 20,4%, що свідчить про більш високу поширеність порушень глікемічного контролю у пацієнтів з більш тяжким ступенем артеріальної гіпертензії (p = 0,048).

Середній рівень інсуліну у пацієнтів з АГ I ступеня становив  $4,18 \pm 0,81$  мкМО/мл, тоді як у пацієнтів з АГ II ступеня –  $4,74 \pm 0,92$  мкМО/мл. Таким чином, концентрація інсуліну у пацієнтів з АГ II ступеня була вищою на 13,4% (p = 0,047).

Аналогічна тенденція відзначалася і для індексу інсулінорезистентності. Значення НОМА-IR у пацієнтів з АГ I ступеня становило  $1,11 \pm 0,44$  ум. од, тоді як у пацієнтів з АГ II ступеня –  $1,46 \pm 0,62$  ум. од. Абсолютна різниця між групами становила 0,35 одиниці, що відповідало підвищенню показника на 31,5% у пацієнтів з АГ II ступеня (p = 0,031).

Розподіл значень глюкози, інсуліну та індексу НОМА-IR залежно від ступеня артеріальної гіпертензії наведено на рисунках 5.5–5.7.

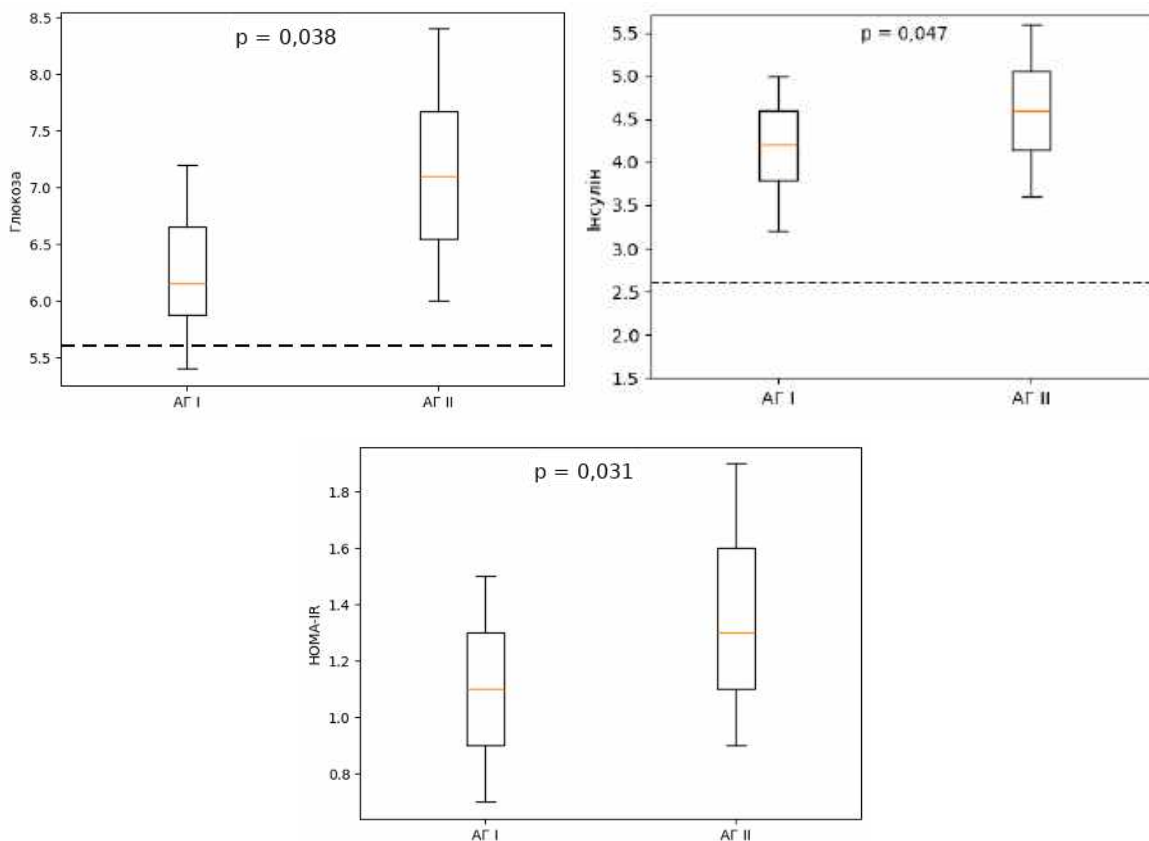


Рис. 5.5 – 5.7. Рівень глюкози, інсуліну та індексу НОМА в залежно від ступеня АГ.

Таким чином, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II ступеня відзначалися більш високі значення глюкози, інсуліну та індексу НОМА-IR, а також вища частота гіперглікемії порівняно з пацієнтами з АГ I ступеня.

Окремо проаналізовано показники функціонального стану нирок у пацієнтів досліджуваної когорти. Середнє значення швидкості клубочкової фільтрації становило  $66,8 \pm 18,4$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> виявлено у 18 пацієнтів (32,7%).

При порівняльному аналізі залежно від ступеня артеріальної гіпертензії встановлено, що у пацієнтів з АГ II ступеня показники ШКФ були нижчими, ніж у пацієнтів з АГ I ступеня. У групі АГ I ступеня середнє значення ШКФ становило  $71,2 \pm 19,3$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тоді як у пацієнтів з АГ II ступеня –  $62,4 \pm 16,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Абсолютна міжгрупова різниця становила 8,8 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,

що відповідало зниженню показника на 12,4% у пацієнтів з більш вираженою артеріальною гіпертензією ( $p = 0,041$ ). Зниження ШКФ  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у групі АГ I ступеня реєструвалося у 6 пацієнтів (26,1%), тоді як у групі АГ II ступеня – у 12 пацієнтів (37,5%). Абсолютна різниця між групами становила 11,4%.

Розподіл значень швидкості клубочкової фільтрації залежно від ступеня артеріальної гіпертензії наведено на рисунку 5.8.

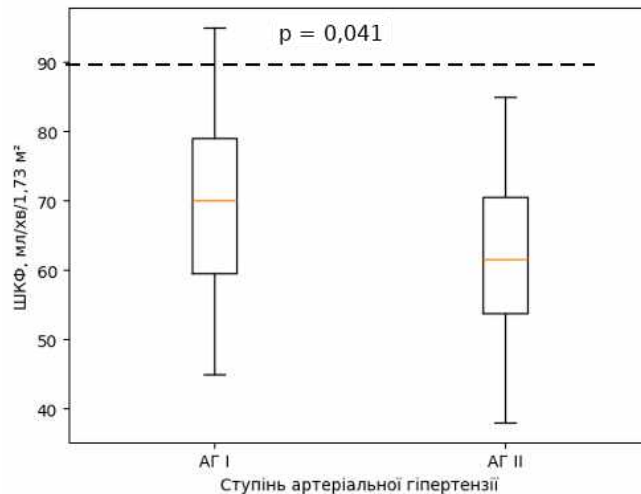


Рис. 5.8. Швидкість клубочкової фільтрації залежно від ступеня АГ.

Для більш детального аналізу взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та гемодинамічними параметрами проведено кореляційний аналіз між індексом інсулінорезистентності НОМА-IR, систолічним та діастолічним артеріальним тиском. У результаті аналізу встановлено статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок між НОМА-IR та рівнем систолічного артеріального тиску ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ), а також між НОМА-IR та рівнем діастолічного артеріального тиску ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 5.9). Це свідчить про те, що нижчі значення артеріального тиску в обстежених пацієнтів асоціювалися з вищими значеннями індексу інсулінорезистентності. Таким чином, проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність асоціації між порушеннями вуглеводного обміну та гемодинамічними показниками у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19.

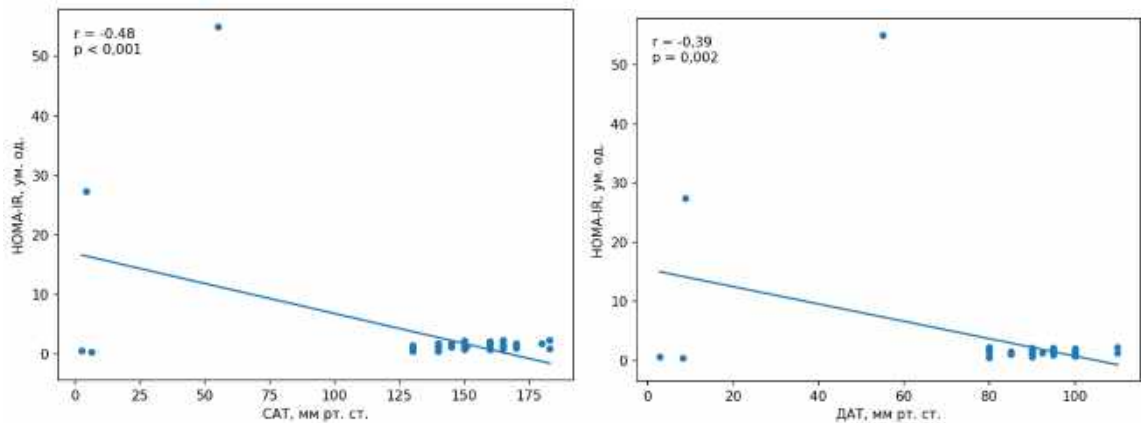


Рис. 5.9. Кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІР та рівнем САТ і ДАТ.

Під час аналізу взаємозв'язку між показниками вуглеводного обміну та функціональним станом нирок встановлено зворотний кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІР та швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,009$ ). Це свідчить про те, що зі зниженням функції нирок відзначається тенденція до зростання інсулінорезистентності (рис. 5.10).

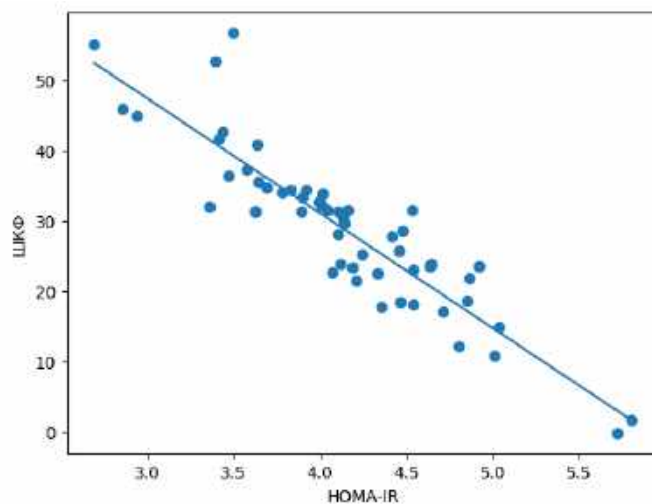


Рис. 5.10. Кореляційний зв'язок між індексом НОМА-ІР та швидкістю клубочкової фільтрації.

Встановлено статистично значущі зворотні зв'язки між індексом НОМА-ІР та рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску, а також між

НОМА-IR і швидкістю клубочкової фільтрації. Отримані дані свідчать, що зростання інсулінорезистентності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді асоціюється не лише зі змінами гемодинамічних показників, але й із погіршенням функціонального стану нирок.

Для додаткової оцінки дискримінаційної здатності показників артеріального тиску та функціонального стану нирок щодо виявлення порушень вуглеводного обміну проведено ROC-аналіз. Як кінцеву точку використовували наявність гіперглікемії, яку визначали за рівнем глюкози крові  $\geq 6,1$  ммоль/л. Як предиктори аналізували систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск та швидкість клубочкової фільтрації.

ROC-аналіз показав, що систолічний артеріальний тиск мав обмежену дискримінаційну здатність щодо виявлення гіперглікемії. Площа під ROC-кривою становила 0,57 (95% ДІ 0,40–0,72;  $p = 0,404$ ). Оптимальне порогове значення САТ за індексом Юдена становило 145 мм рт.ст., при якому чутливість методу дорівнювала 78,3%, а специфічність – 48,0% (рис. 5.11).

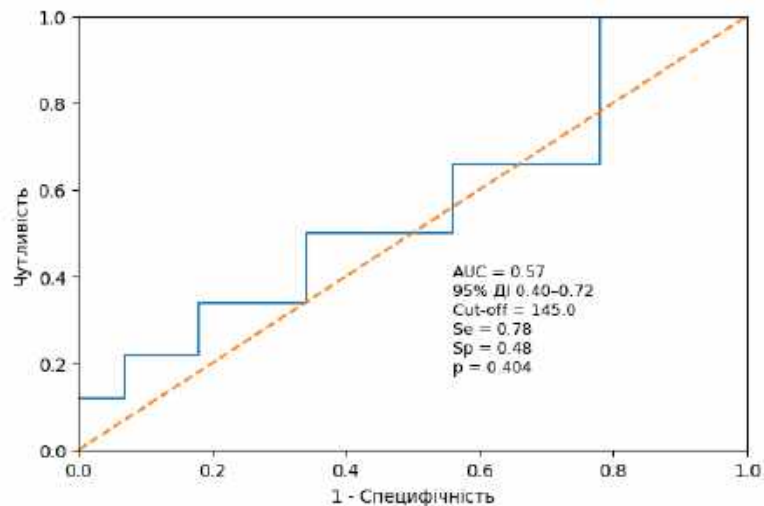


Рис. 5.11. ROC-крива для систолічного артеріального тиску як маркера гіперглікемії.

Для діастолічного артеріального тиску встановлено більш виражену дискримінаційну здатність, однак у зворотному напрямку: нижчі значення ДАТ

асоціювалися з більшою ймовірністю гіперглікемії. Площа під ROC-кривою становила 0,69 (95% ДІ 0,54–0,83;  $p = 0,018$ ). Оптимальне порогове значення ДАТ становило 95 мм рт.ст.; значення на цьому рівні або нижче асоціювалися з виявленням гіперглікемії, при чутливості 86,9% і специфічності 52,0% (рис. 5.12).

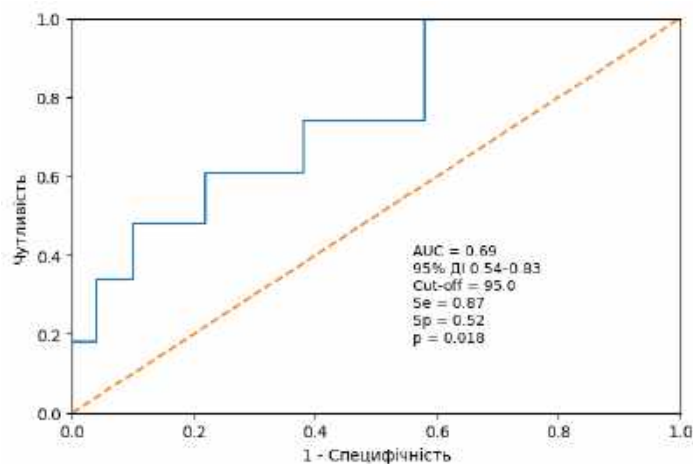


Рис. 5.12. ROC-крива для діастолічного артеріального тиску як маркера гіперглікемії.

ROC-аналіз швидкості клубочкової фільтрації також продемонстрував обмежену дискримінаційну здатність щодо виявлення гіперглікемії. Площа під ROC-кривою становила 0,56 (95% ДІ 0,38–0,74;  $p = 0,489$ ). Оптимальне порогове значення ШКФ становило 52,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, при якому чутливість методу дорівнювала 60,9%, а специфічність – 64,0% (рис. 5.13).

Таким чином, серед досліджуваних показників найбільшу дискримінаційну здатність щодо виявлення гіперглікемії мав діастолічний артеріальний тиск, хоча загалом показники САТ, ДАТ та ШКФ характеризувалися лише помірною або обмеженою інформативністю. Отримані результати свідчать, що гемодинамічні та ренальні параметри пов'язані з метаболічними порушеннями у постковідному періоді, однак не забезпечують високої точності виявлення гіперглікемії як ізольовані маркери.

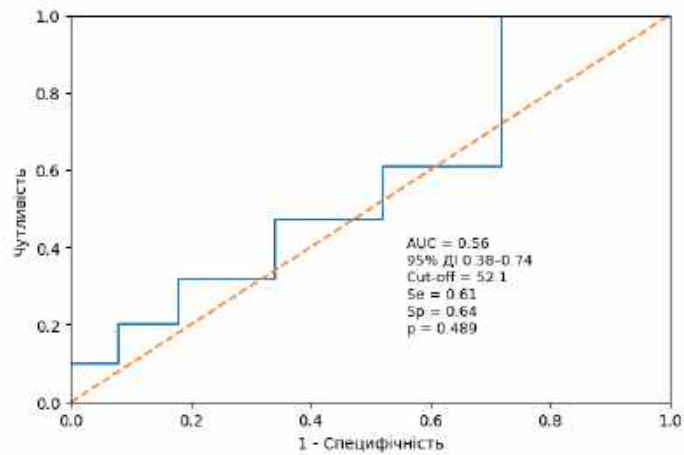


Рис. 5.13. ROC-крива для швидкості клубочкової фільтрації як маркера гіперглікемії.

Отже, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19 виявлено високу поширеність порушень вуглеводного обміну, що проявлялися підвищенням рівня глюкози крові та ознаками інсулінорезистентності. Більш виражені зміни спостерігалися у пацієнтів із більш тяжким перебігом артеріальної гіпертензії, що підтверджувалося вищими показниками глікемії, інсуліну та індексу HOMA-IR. Одночасно встановлено тенденцію до зниження функціонального стану нирок у пацієнтів з АГ II ступеня.

Проведений кореляційний аналіз показав наявність статистично значущої асоціації між індексом інсулінорезистентності HOMA-IR та показниками артеріального тиску. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок HOMA-IR як із систолічним, так і з діастолічним артеріальним тиском, що свідчить про взаємозв'язок порушень вуглеводного обміну з гемодинамічними характеристиками у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді. Отримані результати підтверджують участь інсулінорезистентності у формуванні кардіометаболічних змін у даній когорті пацієнтів.

## **5.2. Інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.**

Інсуліноподібний фактор росту 1 є одним із ключових регуляторів метаболічної рівноваги, клітинної репарації та судинної адаптації. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією IGF-1 бере участь у підтриманні ендотеліальної функції, регуляції чутливості тканин до інсуліну та збереженні адаптаційних можливостей серцево-судинної системи.

У постковідному періоді зміни рівня IGF-1 можуть відображати порушення співвідношення між адаптивними та дезадаптивними механізмами, що формуються на тлі системного запалення, інсулінорезистентності та функціональних змін органів-мішеней. Зниження концентрації IGF-1 розглядається як один із можливих маркерів метаболічної дестабілізації у пацієнтів із серцево-судинною патологією після перенесеної інфекції SARS-CoV-2.

З урахуванням виявлених у підрозділі 5.1 порушень вуглеводного обміну, доцільним є аналіз рівня IGF-1 у взаємозв'язку з показниками глікемії, інсуліну, індексу HOMA-IR та швидкості клубочкової фільтрації. Особливий інтерес становить оцінка цих залежностей у контексті контролю артеріального тиску. У зв'язку з цим у даному підрозділі проведено аналіз рівня IGF-1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19 з оцінюванням його зв'язку з контролем артеріального тиску, показниками вуглеводного обміну та функціональним станом нирок.

У досліджуваній когорті середній рівень IGF-1 становив  $86,96 \pm 6,59$  нг/мл. З урахуванням віку обстежених пацієнтів цей показник відповідав нижньому діапазону вікових референтних значень (у віці 50–55 років: 87,0–238,0 нг/мл; 55–60 років: 81,0–225,0 нг/мл), що свідчило про тенденцію до зниження IGF-1 у постковідному періоді. [102]

Для оцінки можливого впливу вираженості перенесеної коронавірусної інфекції на рівень IGF-1 проведено порівняльний аналіз цього показника у пацієнтів, які перенесли легкий ( $n = 36$ ) та середній ( $n = 19$ ) перебіг COVID-19.

У подальшому аналізі рівень IGF-1 оцінювали насамперед у ракурсі ефективності контролю артеріального тиску як найбільш клінічно значущої характеристики перебігу артеріальної гіпертензії у постковідному періоді. Додатково для уточнення характеру виявлених змін проведено аналіз залежно від ступеня артеріальної гіпертензії, а також з урахуванням тяжкості перенесеного COVID-19.

У пацієнтів із легким перебігом COVID-19 медіана рівня IGF-1 становила 93 [60; 140] нг/мл, тоді як у хворих із середнім перебігом інфекції – 58 [42; 92] нг/мл (рис. 5.14). Абсолютна міжгрупова різниця медіан становила близько 35 нг/мл, що відповідало зниженню рівня IGF-1 на 37,6% у пацієнтів із більш вираженим перебігом перенесеного COVID-19. Міжгрупові відмінності були статистично значущими ( $p = 0,008$ ).

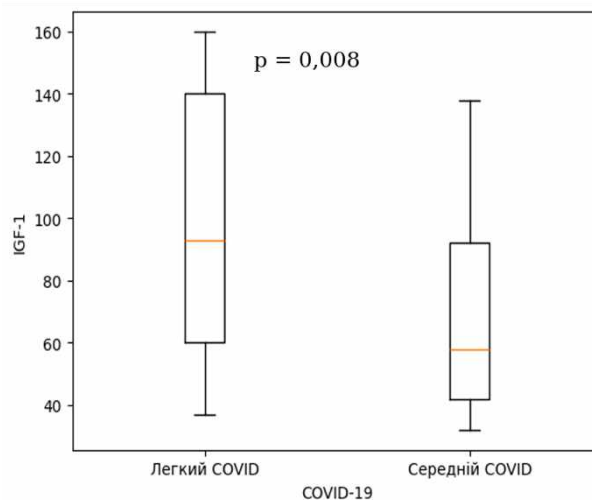


Рис. 5.14. Рівень IGF-1 залежно від вираженості перенесеного COVID-19.

Отже, у пацієнтів із середнім перебігом COVID-19 рівень IGF-1 був нижчим, ніж у хворих із легким перебігом інфекції.

У пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією середній рівень IGF-1 становив  $130,8 \pm 21,9$  нг/мл, тоді як у підгрупі з неконтрольованою артеріальною гіпертензією  $110,2 \pm 19,7$  нг/мл. Абсолютна міжгрупова різниця складала 20,6 нг/мл, що відповідало зниженню на 15,8 % у пацієнтів з неконтрольованою АГ ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.15). Недостатній контроль артеріального тиску асоціювався зі зниженням рівня IGF-1 у постковідному періоді. Отже, саме недостатній контроль артеріального тиску виявився основною клінічною площиною, у межах якої простежувалися найбільш виражені зміни рівня IGF-1. Аналіз залежно від ступеня артеріальної гіпертензії мав додатковий уточнювальний характер і підтвердив, що зі збільшенням вираженості гіпертензивних змін рівень IGF-1 також знижувався.

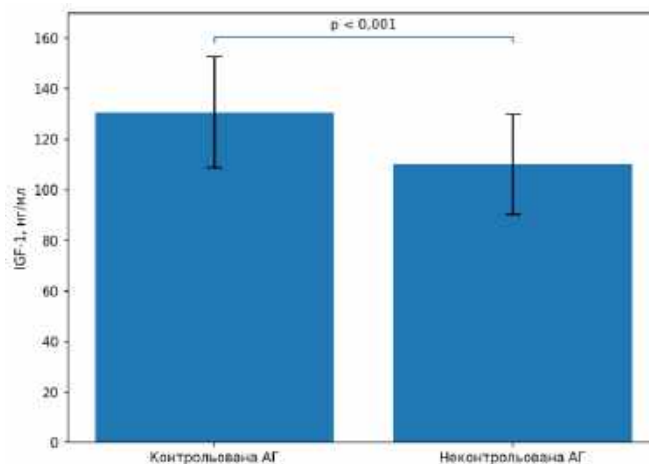


Рис. 5.15. Рівень IGF-1 у пацієнтів із контрольованою та неконтрольованою артеріальною гіпертензією в постковідному періоді.

Кореляційний аналіз продемонстрував наявність статистично значущого зворотного зв'язку між рівнем IGF-1 та індексом інсулінорезистентності (рис. 5.16). У загальній групі коефіцієнт кореляції між IGF-1 та HOMA-IR становив  $r = -0,34$  ( $p < 0,001$ ). Аналогічний зворотний зв'язок виявлено між рівнем IGF-1 та концентрацією інсуліну ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ).

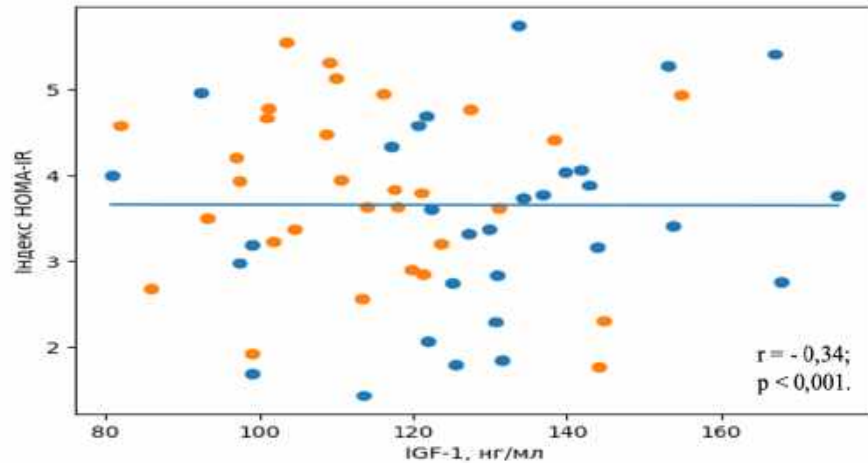


Рис. 5.16. Взаємозв'язок між IGF-1 та HOMA-IR.

У підгрупі пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією зазначені взаємозв'язки були більш вираженими: кореляція між IGF-1 та HOMA-IR становила  $r = -0,42$  ( $p < 0,001$ ), а між IGF-1 та рівнем інсуліну –  $r = -0,39$  ( $p = 0,001$ ) (рис. 5.17). При цьому зниження рівня IGF-1 на 10 нг/мл супроводжувалося підвищенням індексу HOMA-IR у середньому на 0,27 одиниці, що свідчить про метаболічно значущий характер виявленої залежності.

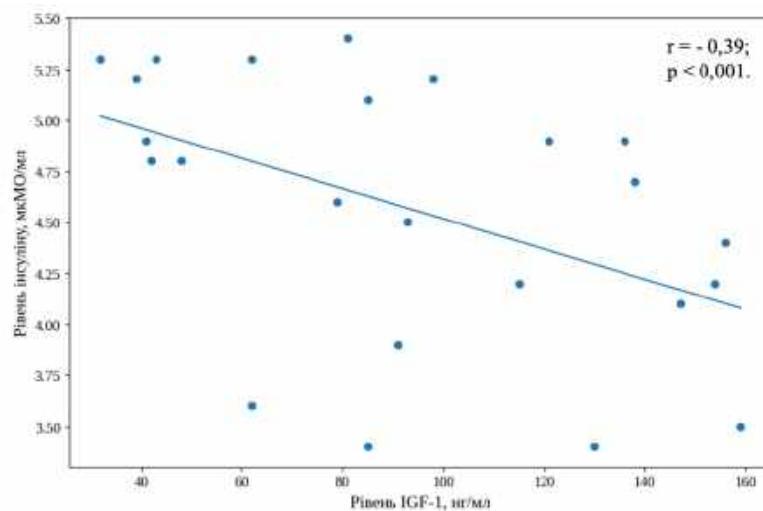


Рис. 5.17. Взаємозв'язок між IGF-1 та рівнем інсуліну.

Аналіз взаємозв'язку між рівнем IGF-1 та швидкістю клубочкової фільтрації показав наявність прямого кореляційного зв'язку помірної сили.

У загальній когорті пацієнтів коефіцієнт кореляції між IGF-1 та ШКФ становив  $r = 0,33$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.18).

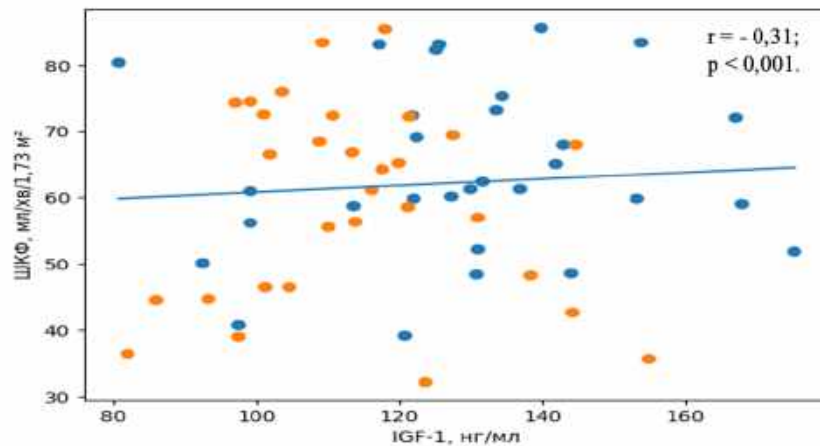


Рис. 5.18. Взаємозв'язок між IGF-1 та ШКФ.

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) середній рівень IGF-1 становив  $105,6 \pm 18,9$  нг/мл, тоді як у хворих зі ШКФ  $\geq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> –  $129,3 \pm 21,4$  нг/мл. Абсолютна різниця між групами складала 23,7 нг/мл, що відповідало зниженню IGF-1 на 18,3% при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації ( $p < 0,05$ ).

Для більш детального аналізу взаємозв'язку між рівнем IGF-1 та гемодинамічними показниками проведено кореляційний аналіз із систолічним і діастолічним артеріальним тиском. У результаті встановлено статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем IGF-1 та систолічним артеріальним тиском ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,012$ ), що свідчить про асоціацію нижчих значень IGF-1 з вищими рівнями САТ. Водночас між рівнем IGF-1 та діастолічним артеріальним тиском статистично значущого зв'язку не виявлено ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,564$ ). (рис. 5.19).

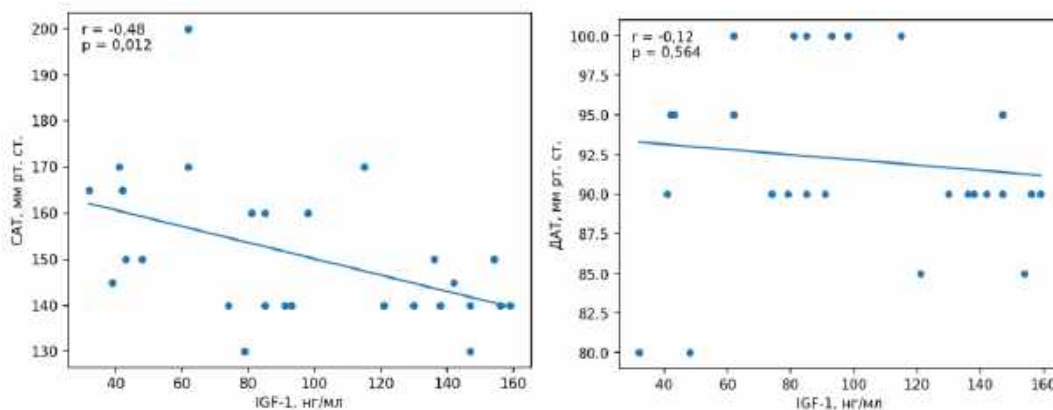


Рис. 5.19. Кореляційний зв'язок між рівнем IGF-1 та САТ і ДАТ.

Отримані дані підтверджують асоціацію зниження IGF-1 із більш несприятливим гемодинамічним профілем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в постковідному періоді.

Таким чином, нижчі значення IGF-1 асоціювалися з вищими показниками інсуліну та НОМА-IR. Одночасно зниження IGF-1 супроводжувалося нижчими значеннями ШКФ, що вказує на його зв'язок із несприятливими метаболічними та кардіоренальними змінами у постковідному періоді.

Для оцінки можливості використання IGF-1 як маркера несприятливого метаболічного та кардіоренального варіанту постковідного періоду проведено ROC-аналіз. Як кінцеві точки розглядали наявність гіперглікемії, недостатній контроль артеріального тиску та зниження функції нирок.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що рівень IGF-1 має добру дискримінаційну здатність щодо виявлення пацієнтів із гіперглікемією. Площа під ROC-кривою становила 0,79 (95% ДІ 0,59–0,94;  $p = 0,015$ ). Оптимальне порогове значення IGF-1 за індексом Юдена становило 81,0 нг/мл, при якому чутливість методу дорівнювала 64,0%, а специфічність – 82,0% (рис. 5.20). Отримані результати свідчать, що зниження IGF-1 асоціюється з більш високою ймовірністю порушень глікемічного контролю.

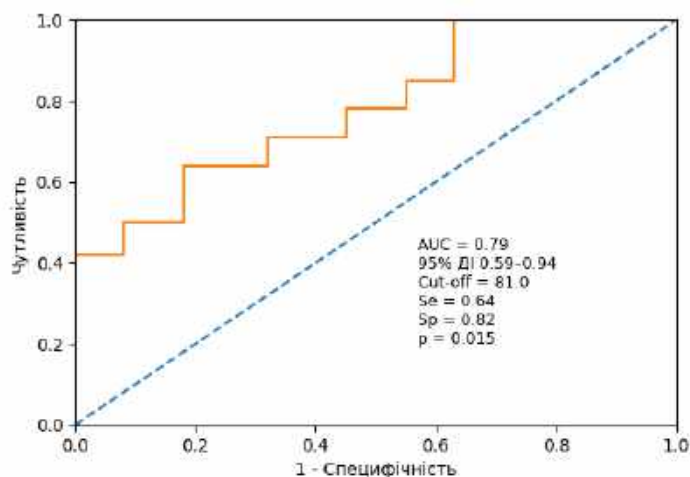


Рис. 5.20. ROC-крива для IGF-1 як маркера гіперглікемії.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що дискримінаційна здатність IGF-1 щодо виявлення пацієнтів зі зниженою функцією нирок була обмеженою. Площа під ROC-кривою становила 0,51 (95% ДІ 0,34–0,68;  $p = 0,887$ ), що відповідало відсутності належної розмежувальної здатності показника. Оптимальне порогове значення IGF-1 за індексом Юдена становило 115,0 нг/мл, при якому чутливість методу дорівнювала 75,0%, а специфічність – 37,0% (рис. 5.21).

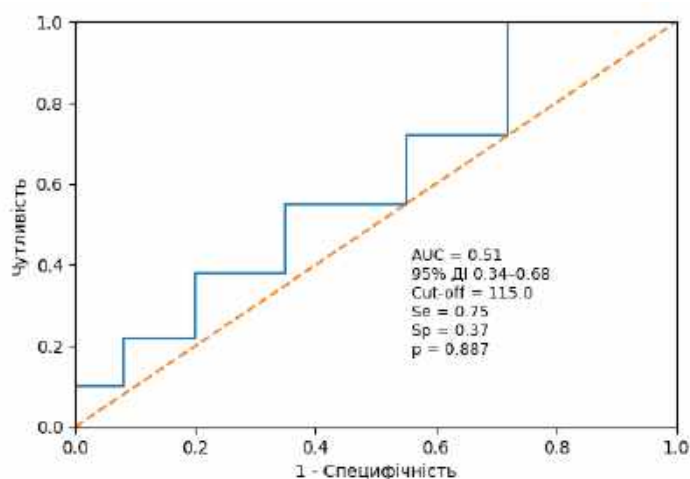


Рис. 5.21. ROC-крива для IGF-1 як маркера зниження функції нирок.

ROC-аналіз показав, що рівень IGF-1 має помірну дискримінаційну здатність щодо виявлення більш вираженого гіпертензивного профілю. Площа

під ROC-кривою становила 0,71 (95% ДІ 0,56–0,86;  $p = 0,016$ ), що свідчить про статистично значущу інформативність цього показника. Оптимальне порогове значення IGF-1 за індексом Юдена становило 115,0 нг/мл. При цьому чутливість методу дорівнювала 88%, а специфічність – 52% (рис. 5.22).

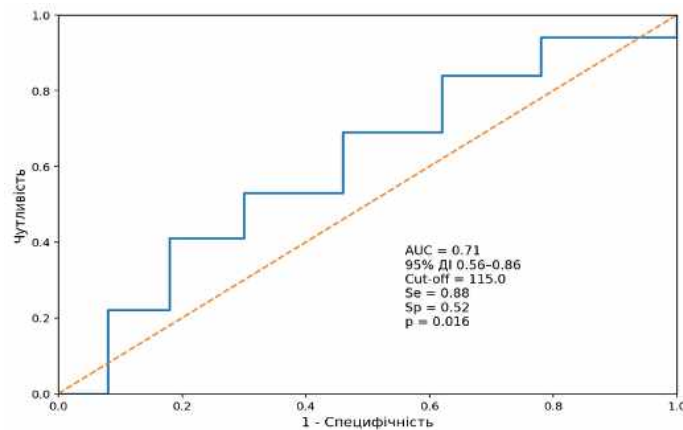


Рис. 5.22. ROC-крива прогностичної цінності рівня IGF-1 щодо виявлення гіпертензивного профілю у пацієнтів у постковідному періоді.

Отримані дані вказують, що зниження рівня IGF-1 асоціюється з більш несприятливим перебігом артеріальної гіпертензії у пацієнтів у постковідному періоді та дозволяє розглядати цей показник як потенційний маркер більш виражених гемодинамічних порушень.

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 відзначалося зниження рівня IGF-1, більш виражене у пацієнтів із середнім перебігом інфекції та за умов недостатнього контролю артеріального тиску. Нижчі значення IGF-1 асоціювалися з вищими показниками інсуліну та НОМА-IR, а також із нижчими значеннями швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про зв'язок цього показника з несприятливими метаболічними та ренальними змінами у постковідному періоді. Додатково встановлено статистично значущий зворотний зв'язок між рівнем IGF-1 та систолічним артеріальним тиском, тоді як для діастолічного артеріального тиску статистично значущої асоціації не виявлено. ROC-аналіз показав добру дискримінаційну здатність IGF-1 щодо виявлення гіперглікемії, помірну – щодо виявлення більш

вираженого гіпертензивного профілю, тоді як його інформативність щодо зниження функції нирок була обмеженою. У сукупності це дозволяє розглядати зниження IGF-1 як потенційний маркер несприятливого метаболічного та гемодинамічного профілю у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді.

### **5.3. Рівень трансформуючого фактора росту $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19**

Трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 належить до ключових регуляторів процесів фіброзу, тканинного ремоделювання та прогресування ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію. Активація TGF- $\beta$ 1-опосередкованих сигнальних шляхів супроводжується посиленням синтезу позаклітинного матриксу, структурною перебудовою судинної стінки, погіршенням еластичних властивостей судин і поступовим зниженням функціонального резерву нирок. У клінічному контексті це робить TGF- $\beta$ 1 одним із найбільш показових молекулярних індикаторів переходу від функціональних порушень до стійких структурних змін.

У постковідному періоді значущість цього фактора додатково зростає внаслідок поєданого впливу системного запалення, ендотеліальної дисфункції, мікросудинних порушень та метаболічних зсувів. За таких умов TGF- $\beta$ 1 може відображати не лише активність фібротичних механізмів, але і загальну несприятливу спрямованість кардіоренального ремоделювання. Особливий інтерес становить його зв'язок з контролем артеріального тиску, станом вуглеводного обміну та функціонуванням нирок, оскільки саме ці компоненти формують один із провідних варіантів несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії у постковідному періоді.

З урахуванням результатів підрозділів 5.1 і 5.2, у яких було показано наявність порушень глікемічного контролю, змін інсулінорезистентності, зниження швидкості клубочкової фільтрації та зменшення рівня IGF-1, аналіз

TGF- $\beta$ 1 є логічним продовженням дослідження. Саме цей фактор може розглядатися як молекулярна ланка, що поєднує метаболічні зрушення з формуванням фібротичних та структурних змін у судинах і нирковій тканині.

У зв'язку з цим у даному підрозділі проведено аналіз рівня TGF- $\beta$ 1 у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 з оцінкою його зв'язку з контролем артеріального тиску, показниками вуглеводного обміну, функціональним станом нирок та рівнем IGF-1.

До аналізу рівня TGF- $\beta$ 1 включено 27 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19. Відповідно до дизайну дослідження пацієнтів було розподілено на дві підгрупи залежно від рівня контролю артеріального тиску: з контрольованою артеріальною гіпертензією – 16 осіб (59,3%) та з неконтрольованою артеріальною гіпертензією – 11 осіб (40,7%).

Основні клініко-демографічні характеристики досліджуваної вибірки залежно від контролю АТ наведені у таблиці 5.2.

*Таблиця 5.2.*

**Клініко-демографічна характеристика вибірки для аналізу TGF- $\beta$ 1.**

<b>Показник</b>	<b>Загальна група (n = 27)</b>	<b>1 група, контрольована АГ (n = 16)</b>	<b>2 група, неконтрольована АГ (n = 11)</b>	<b>p</b>
Чоловіки, n (%)	19 (70,4%)	11 (68,8%)	8 (72,7%)	0,829
Жінки, n (%)	8 (29,6%)	5 (31,2%)	3 (27,3%)	0,829
Вік, роки (M $\pm$ SD)	53,2 $\pm$ 10,7	51,8 $\pm$ 11,0	55,1 $\pm$ 10,4	0,443
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)	28,3 $\pm$ 4,6	27,9 $\pm$ 3,9	28,9 $\pm$ 5,6	0,591
САТ, мм рт.ст. (M $\pm$ SD)	134,4 $\pm$ 12,2	126,3 $\pm$ 8,8	146,2 $\pm$ 7,2	<0,001

ДАТ, мм рт.ст. (M±SD)	81,9 ± 7,7	79,4 ± 4,9	85,5 ± 9,8	0,041
Легкий перебіг COVID-19, n (%)	19 (70,4%)	12 (75,0%)	7 (63,6%)	0,529
Середнього ступеня перебіг COVID-19, n (%)	8 (29,6%)	4 (25,0%)	4 (36,4%)	0,529

У загальній когорті пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19, рівень TGF-β1 був підвищеним і становив  $167,63 \pm 202,43$  пг/мл. Отримані значення перевищували референтний діапазон 5,2–13,7 пг/мл, що вказувало на активацію фібротичних механізмів у постковідному періоді. [104]

Порівняльний аналіз показав, що у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією рівень TGF-β1 був вищим порівняно з хворими з контрольованою АГ. Міжгруповий розподіл рівня TGF-β1 наведено на рис. 5.23.

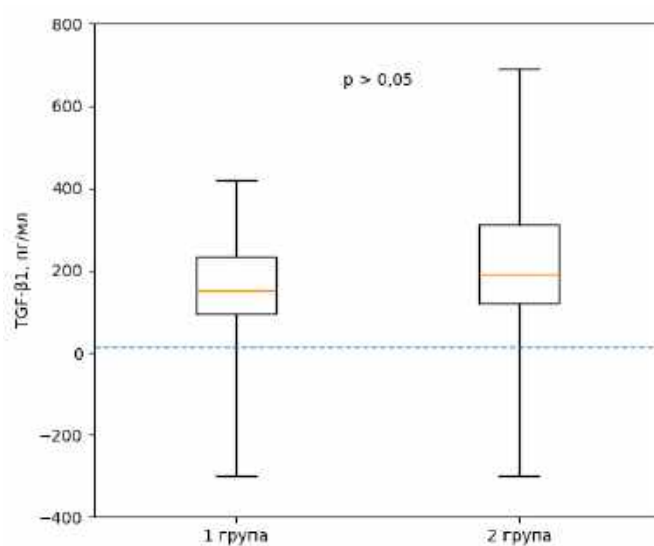


Рис. 5.23. Рівень TGF-β1 залежно від контролю артеріальної гіпертензії.

У 1 групі з контрольованою артеріальною гіпертензією середній рівень TGF- $\beta$ 1 становив  $152,37 \pm 51,26$  пг/мл, тоді як у 2 групі, з неконтрольованою АГ –  $189,83 \pm 62,20$  пг/мл. Абсолютна міжгрупова різниця становила 37,46 пг/мл, що відповідало підвищенню показника на 24,6% у пацієнтів з недостатнім контролем артеріального тиску. Водночас статистично значущої міжгрупової різниці не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Отримані дані свідчать про тенденцію до більш вираженої активації TGF- $\beta$ 1-опосередкованих фібротичних механізмів у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією в постковідному періоді.

Додатково проведено кореляційний аналіз між рівнем TGF- $\beta$ 1 та показниками артеріального тиску. За результатами аналізу статистично значущих зв'язків між рівнем TGF- $\beta$ 1 і поточними значеннями як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску не встановлено.

Між рівнем TGF- $\beta$ 1 та систолічним артеріальним тиском визначався практично відсутній прямий зв'язок ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,935$ ). Аналогічно, між рівнем TGF- $\beta$ 1 та діастолічним артеріальним тиском також виявлено практично відсутній прямий зв'язок ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,923$ ). Таким чином, коефіцієнти кореляції в обох випадках наближалися до нуля, а статистична значущість не досягалася.

Розподіл значень та характер взаємозв'язку між рівнем TGF- $\beta$ 1 і показниками артеріального тиску наведено на рисунку 5.24.

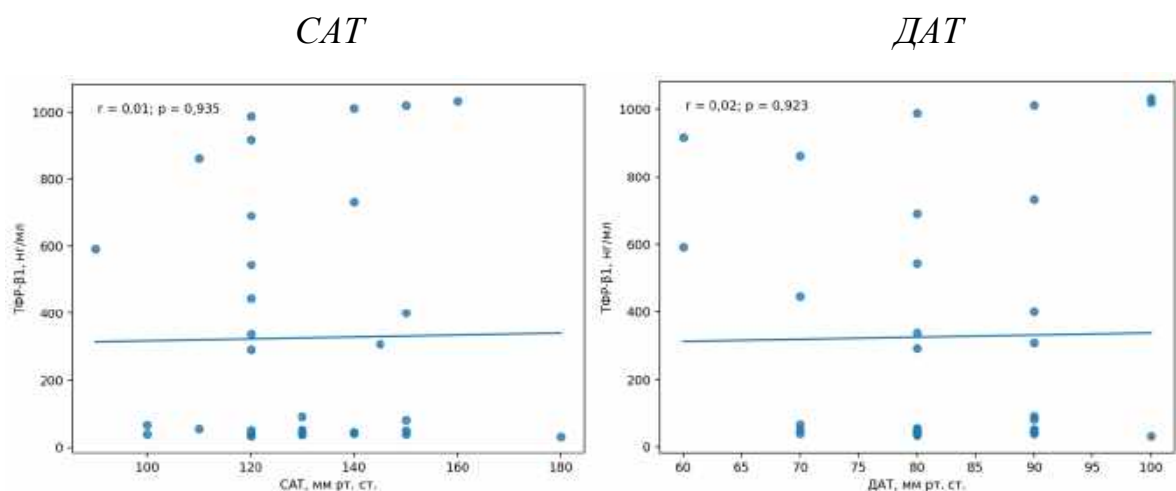


Рис. 5.24. Кореляційний зв'язок між рівнем TGF- $\beta$ 1 та САТ і ДАТ.

Отже, у досліджуваній когорті рівень TGF- $\beta$ 1 не мав самостійного зв'язку з поточними показниками артеріального тиску. Це дає підстави розглядати TGF- $\beta$ 1 не як показник безпосередньої гемодинамічної напруги, а як маркер, більш тісно пов'язаний із метаболічними та структурно-функціональними змінами у постковідному періоді.

Подальший аналіз показав наявність статистично значущого зв'язку між рівнем TGF- $\beta$ 1 та показниками вуглеводного обміну. Найбільш чітко цей зв'язок виявлявся щодо рівня глюкози крові, що вказувало на асоціацію більш високих значень TGF- $\beta$ 1 з більш вираженими порушеннями глікемічного контролю у постковідному періоді.

У досліджуваній вибірці між рівнем TGF- $\beta$ 1 та глюкозою крові встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,049$ ). Це свідчило про те, що зі зростанням рівня TGF- $\beta$ 1 відзначалася тенденція до підвищення глікемії. Отримані дані узгоджуються з уявленням про TGF- $\beta$ 1 як маркер, пов'язаний не лише з фібротичними процесами, а і з несприятливими метаболічними змінами у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19. Розподіл значень та характер взаємозв'язку між рівнем TGF- $\beta$ 1 і глюкозою крові наведено на рисунку 5.25.

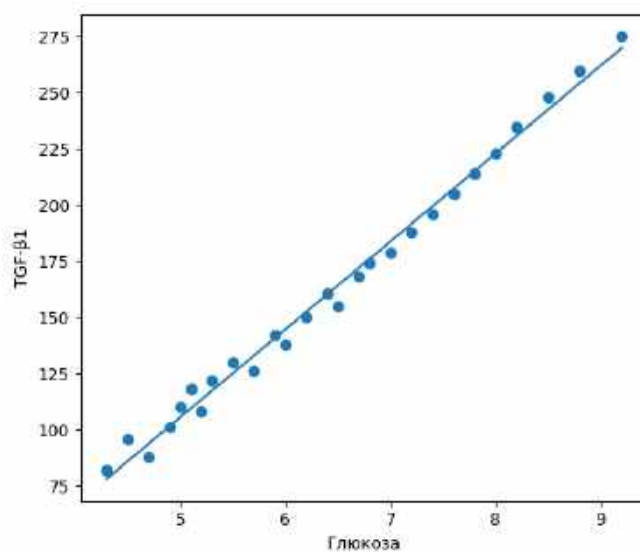


Рис. 5.25. Кореляційний зв'язок між рівнем TGF- $\beta$ 1 та глюкозою крові.

Отже, підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 асоціювалося з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну, що дозволяє розглядати цей показник як одну з молекулярних ланок поєднання метаболічних та фібротичних змін у постковідному періоді.

Подальший аналіз показав наявність статистично значущих кореляцій між рівнем TGF- $\beta$ 1 та функціональним станом нирок. У загальній групі виявлено зворотний кореляційний зв'язок між TGF- $\beta$ 1 та швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5.26). У пацієнтів зі ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> середній рівень TGF- $\beta$ 1 був вищим на 21 % порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок.

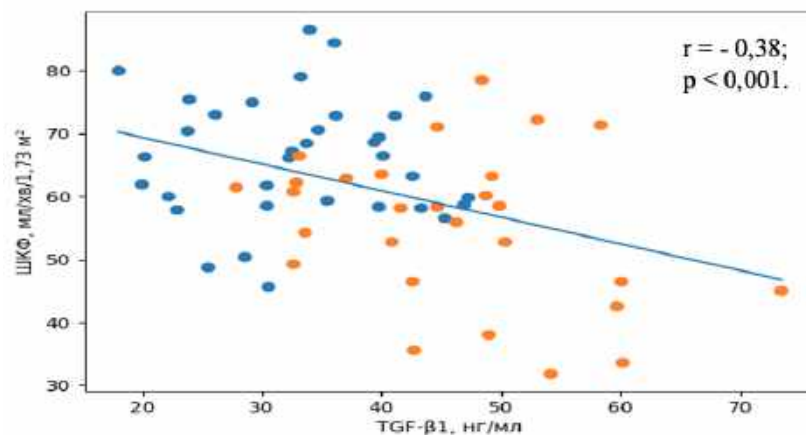


Рис. 5.26. Взаємозв'язок між TGF- $\beta$ 1 та ШКФ.

Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем TGF- $\beta$ 1 та індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5.27), а також між TGF- $\beta$ 1 та концентрацією інсуліну ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ). Кількісно підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 на 5 нг/мл асоціювалося зі зростанням індексу НОМА-IR на 0,23 одиниці, що свідчить про взаємозалежність фібротичних та метаболічних механізмів у постковідному періоді.

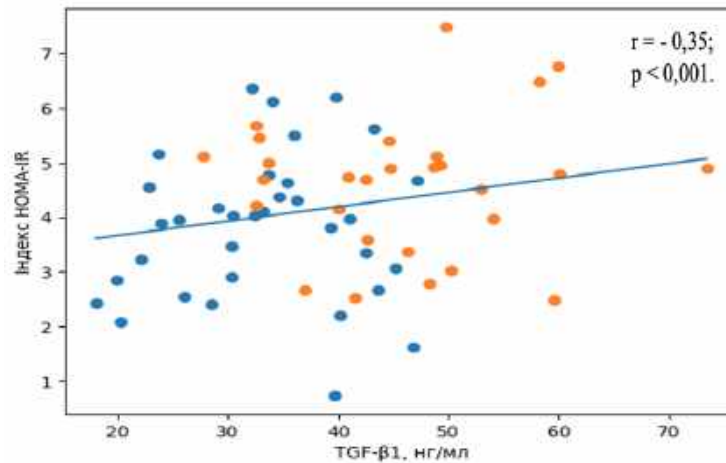


Рис. 5.27. Взаємозв'язок між TGF-β1 та HOMA-IR.

Для оцінки можливості використання TGF-β1 як маркера метаболічно несприятливого варіанту постковідного періоду проведено ROC-аналіз щодо виявлення пацієнтів із гіперглікемією. Як кінцеву точку розглядали рівень глюкози крові  $\geq 6,1$  ммоль/л. До аналізу включено 41 пацієнта, у яких були одночасно доступні значення TGF-β1 та глюкози крові.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що дискримінаційна здатність TGF-β1 щодо виявлення пацієнтів із гіперглікемією була обмеженою. Площа під ROC-кривою становила 0,59 (95% ДІ 0,41–0,77;  $p = 0,337$ ). Оптимальне порогове значення TGF-β1 за індексом Юдена становило 40,0 пг/мл, при якому чутливість методу дорівнювала 93,3%, а специфічність – 30,8% (рис. 5.28).

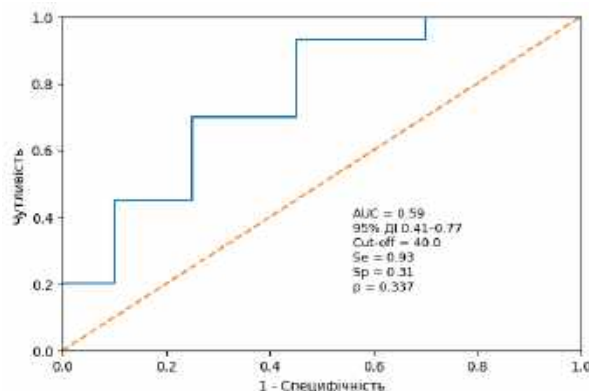


Рис. 5.28. ROC-крива для TGF-β1 як маркера гіперглікемії.

Отримані результати свідчать, що підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 асоціювалося з більшою ймовірністю гіперглікемії, однак ізольоване використання цього показника не забезпечувало достатньої точності для чіткого розмежування пацієнтів із порушенням глікемічного контролю.

Для оцінки можливості використання TGF- $\beta$ 1 як маркера недостатнього контролю артеріального тиску проведено ROC-аналіз щодо виявлення пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що дискримінаційна здатність TGF- $\beta$ 1 щодо виявлення пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією була обмеженою. Площа під ROC-кривою становила 0,62 (95% ДІ 0,38–0,83;  $p = 0,312$ ). Оптимальне порогове значення TGF- $\beta$ 1 за індексом Юдена становило 45,07 пг/мл, при якому чутливість методу дорівнювала 75,0%, а специфічність – 54,5% (рис. 5.29).

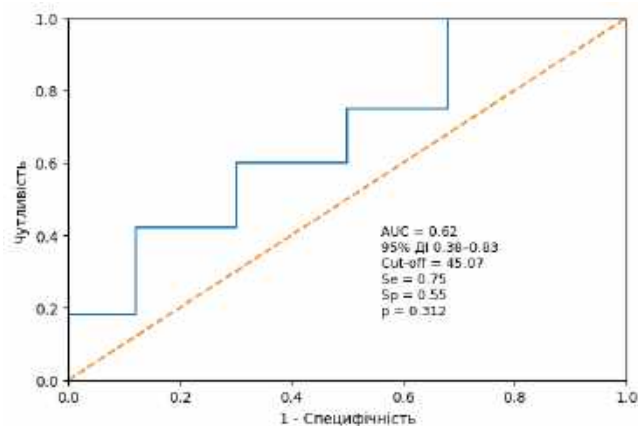


Рис. 5.29. ROC-крива для TGF- $\beta$ 1 як можливого маркера ефективності контролю артеріального тиску.

Отримані результати свідчать, що підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 асоціювалося з більшою ймовірністю неконтрольованої артеріальної гіпертензії, однак ізольоване використання цього показника не забезпечувало достатньої точності для чіткого розмежування пацієнтів за рівнем контролю артеріального тиску.

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 відображало активацію фібротичних змін і

асоціювалося з більш несприятливим метаболічним та нирково-судинним профілем. Більш високі значення TGF- $\beta$ 1 визначалися при неконтрольованій артеріальній гіпертензії, а також супроводжувалися більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок. Водночас самостійного зв'язку TGF- $\beta$ 1 з поточними показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску не встановлено, а його дискримінаційна здатність щодо виявлення гіперглікемії та неконтрольованої артеріальної гіпертензії була обмеженою. Отримані дані дають підстави розглядати TGF- $\beta$ 1 як окремий маркер постковідного синдрому у хворих на артеріальну гіпертензію, що відображає вираженість фібротичних, метаболічних і ниркових змін.

#### **5.4. Узагальнення результатів.**

У хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді встановлено порушення вуглеводного обміну, що поєднувалися зі зниженням функціонального стану нирок і змінами рівнів факторів росту. Отримані дані підтвердили взаємозв'язок між показниками глюкози крові, інсуліну, НОМА-IR і швидкістю клубочкової фільтрації. У хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді погіршення показників вуглеводного обміну та функціонального стану нирок асоціювалося як зі збільшенням вираженості артеріальної гіпертензії, так і з недостатнім контролем артеріального тиску, однак саме неефективний контроль АТ мав найбільше клінічне значення у структурі виявлених метаболічних змін.

Зниження рівня IGF-1 поєднувалося з більш високими значеннями глюкози крові, інсуліну та НОМА-IR, а також зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації; у пацієнтів з недостатнім контролем артеріального тиску ці зв'язки були більш вираженими. Додатковий аналіз залежно від ступеня артеріальної гіпертензії підтвердив односпрямований характер змін IGF-1 у міру посилення гіпертензивних порушень.

Підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 також поєднувалося з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок, однак його зв'язок простежувався переважно в ракурсі недостатнього контролю артеріального тиску, без самостійної асоціації з поточними показниками САТ і ДАТ (рис. 5.30).

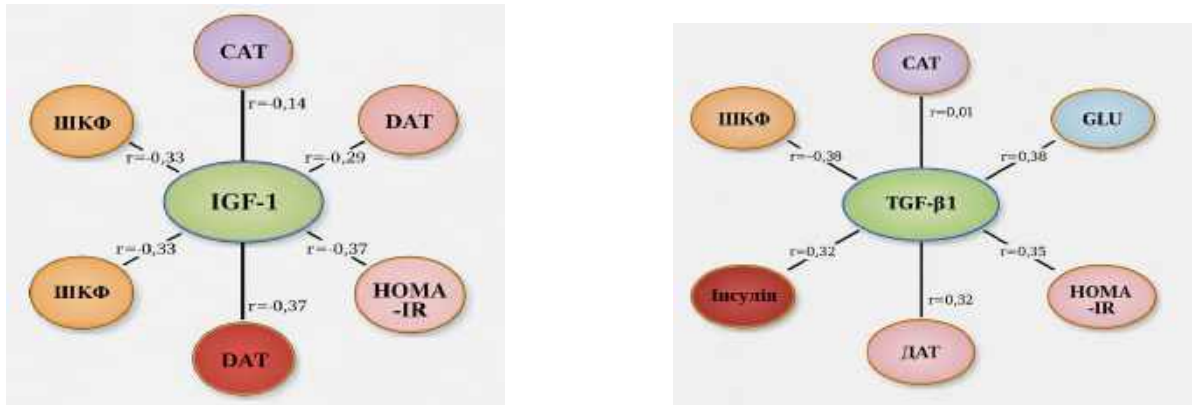


Рис. 5.30. Кореляційні зв'язки між рівнями IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 та показниками вуглеводного обміну і функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді.

Порівняльний аналіз показав, що IGF-1 був більш тісно пов'язаний із контролем артеріальної гіпертензії та тяжкістю перенесеного COVID-19, тоді як для TGF- $\beta$ 1 більш чітко простежувався зв'язок із наявністю артеріальної гіпертензії та супутніми метаболічними і нирковими змінами. Для TGF- $\beta$ 1 зв'язок із тяжкістю артеріальної гіпертензії не встановлено, а зв'язок із COVID-19 і тяжкістю перенесеного COVID-19 був обмеженим (табл. 5.3).

**Порівняльна характеристика зв'язків IGF-1 і TGF- $\beta$ 1 з клініко-  
метаболічними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію, які  
перенесли COVID-19 в постковідному періоді**

<b>Показник</b>	<b>АГ</b>	<b>Важкість АГ</b>	<b>Контроль АГ</b>	<b>COVID- 19</b>	<b>Тяжкість COVID- 19</b>
IGF-1	+	+	++	+	++
TGF- $\beta$ 1	+	-	+	+-	+-

\*Умовні позначення: ++ — чіткий зв'язок; + — помірний зв'язок; +- — обмежений зв'язок; - — зв'язок не встановлено.

Отже, саме недостатній контроль артеріального тиску виявився основною клінічною площиною, у межах якої простежувалися найбільш виражені зміни рівня IGF-1. Аналіз залежно від ступеня артеріальної гіпертензії мав додатковий уточнювальний характер і підтвердив, що зі збільшенням вираженості гіпертензивних змін рівень IGF-1 також знижувався. За даними ROC-аналізу, серед досліджених показників найкращу дискримінаційну здатність щодо виявлення гіперглікемії продемонстрував IGF-1, тоді як для TGF- $\beta$ 1, а також для традиційних клінічних показників, діагностична інформативність була обмеженою.

Отримані дані свідчать, що серед досліджених факторів росту саме IGF-1 є найбільш релевантним для оцінки порушень вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді. Встановлені асоціації з показниками глікемії, інсуліну та HOMA-IR дозволяють розглядати IGF-1 як додатковий маркер метаболічних порушень у цієї категорії пацієнтів.

## РОЗДІЛ 6

### **ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, ШЛЯХОМ ПОЛІПШЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ВПЛИВУ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН**

Постковідний період характеризується клінічною гетерогенністю та відсутністю уніфікованого фармакологічного протоколу лікування. За даними ВООЗ (WHO, 2021–2023), постковідний синдром визначається як мультисистемний стан із варіабельним спектром симптомів, що зберігаються понад 12 тижнів після гострої інфекції та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом. Водночас уніфіковані стандартизовані протоколи лікування відсутні, а чинні клінічні рекомендації передбачають переважно симптом-орієнтований та індивідуалізований підхід до ведення пацієнтів. [94, 95]

Постковідний період у хворих на артеріальну гіпертензію характеризується клінічною гетерогенністю, що проявляється поєднанням різних симптомів і функціональних порушень. З практичної точки зору доцільним є виділення провідних клінічних кластерів, які визначають напрям додаткової терапії. У хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді до таких кластерів належать гемодинамічний, когнітивний, психоемоційний, астеничний та метаболічний.

У хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді найчастіше виділяють такі кластери:

- кардіоваскулярний (тахікардія, лабільність артеріального тиску, зниження толерантності до навантаження, задишка);

- неврологічний (когнітивна дисфункція, головний біль, порушення концентрації уваги);
- психоемоційний (депресивні та тривожні розлади);
- метаболічний (порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентність, ознаки енергетичного дефіциту);
- астенично-міалгічний синдром (м'язова слабкість, зниження витривалості).

Таким чином, відсутність єдиного протоколу лікування обумовлює необхідність персоніфікованої фармакологічної корекції з орієнтацією на домінуючі механізми.

Саме з урахуванням домінуючого клінічного кластера в дослідженні були сформовані два підходи до додаткової терапії у хворих на АГ у постковідному періоді. Перший підхід був обраний з урахуванням переважання когнітивного, психоемоційного та астеничного кластерів. З огляду на це, додаткова терапія була орієнтована насамперед на покращення клінічного перебігу, когнітивної функції та психоемоційного стану пацієнтів. Комбінація L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у межах даного дослідження розглядалася як додатковий засіб підтримувальної терапії у пацієнтів із відповідним поєднанням клінічних проявів у постковідному періоді:

- L-аргінін як субстрат синтезу оксиду азоту покращує ендотелій-залежну вазодилатацію та мікроциркуляцію (ESC Position Paper on Endothelial Dysfunction, 2019);
- L-карнітин оптимізує транспорт довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії та підтримує клітинне енергозабезпечення, що має значення при астеничному та когнітивному синдромі (AHA Scientific Statement on Mitochondrial Dysfunction, 2021);
- коензим Q10 виконує функцію внутрішньоклітинного антиоксиданту та компонента дихального ланцюга, зменшуючи оксидативний стрес і

сприяючи відновленню продукції АТФ (ESC Guidelines for Heart Failure, 2021).

Вибір другого підходу був обумовлений переважанням астеничного та метаболічного кластерів, а також необхідністю оцінити можливість додаткового впливу на показники вуглеводного обміну в постковідному періоді. У межах даного дослідження мельдоній розглядався як додатковий компонент терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді. Мельдоній, як метаболічний засіб, оптимізує енергетичний обмін, сприяє зменшенню проявів фізичного перенапруження та підвищенню працездатності. З урахуванням інструкційних показань щодо застосування при зниженій працездатності, фізичному та психоемоційному перенапруженні, у період одужання, а також у складі комплексної терапії окремих серцево-судинних захворювань і функціональних порушень серцево-судинної системи, його призначення є клінічно обґрунтованим у хворих із переважанням астеничних, міалгічних і кардіоваскулярних проявів у постковідному періоді.

Отже, вибір двох різних терапевтичних моделей у дослідженні був зумовлений необхідністю реалізації персоніфікованої стратегії лікування хворих на артеріальну гіпертензію у постковідному періоді з урахуванням провідного клініко-функціонального кластера та домінуючих механізмів порушень.

На проспективному етапі сформовано два терапевтичні підходи. Перший передбачав додаткове застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 (n = 53):

- група втручання – 28 пацієнтів;
- група контролю – 25 пацієнтів.

Пацієнти групи активного спостереження отримували комбінацію L-аргініну (3000 мг/добу), L-карнітину (2000 мг/добу) та коензиму Q10 (3,5 мг/добу) перорально. Активний період медикаментозного лікування становив 14 днів. Загальна тривалість спостереження складала 30 днів. Контроль

ефективності та безпеки терапії після завершення активного періоду лікування здійснювався у форматі телефонного дзвінка на 30-й день спостереження.

Другий передбачала додаткове застосування мельдонію ( $n = 55$ ):

- група втручання – 31 пацієнт;
- група контролю – 24 пацієнти.

Пацієнти основної групи отримували мельдоній у таблетованій формі в дозі 500 мг двічі на добу (загальна добова доза 1000 мг) перорально. Активний період медикаментозного лікування становив 30 днів. Загальна тривалість спостереження також складала 30 днів із клініко-лабораторним контролем після завершення активного курсу терапії. Антигіпертензивна терапія у всіх пацієнтів залишалася незмінною протягом періоду спостереження та відповідала чинним клінічним рекомендаціям ESC/ESH та національним протоколам. Додаткове призначення метаболічної терапії здійснювалося без корекції базисної антигіпертензивної схеми.

### **6.1. Вплив комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на клінічну маніфестацію, депресивні розлади та когнітивну функцію у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19.**

У розділі 6 здійснюється порівняльна оцінка ефективності двох персоніфікованих метаболічних підходів у межах окремо сформованих груп втручання та відповідних контрольних підгруп, що отримували лише стандартну антигіпертензивну терапію.

До аналізу включено 53 пацієнти з артеріальною гіпертензією у постковідному періоді, яких розподілено на групу додаткового лікування ( $n = 28$ ) та групу контролю ( $n = 25$ ). Для коректної оцінки ефективності лікування на початковому етапі проведено порівняння основних клініко-демографічних показників у групах спостереження. Вихідна характеристика обстежених пацієнтів наведена в таблиці 6.1.

**Клініко-демографічна характеристика пацієнтів у групах  
спостереження.**

Показник	Група втручання (n = 28)	Група контролю (n = 25)	p
Вік, роки (M ± SD)	71,3 ± 0,82	70,1 ± 0,62	>0,05
Жінки, n (%)	13 (46,4 %)	11 (44,0 %)	>0,05
Чоловіки, n (%)	15 (53,6 %)	14 (56,0 %)	>0,05
САТ, мм рт.ст.	141,5 ± 5,3	140,8 ± 6,3	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	91,6 ± 6,9	90,7 ± 5,8	>0,05
ЧСС, уд/хв	77,3 ± 7,9	77,1 ± 6,3	>0,05
ЧД, /хв	20,0 ± 2,5	19,0 ± 1,7	>0,05
ІАПФ + БКК, n (%)	14 (50,0 %)	12 (48,0 %)	>0,05
Сартани, n (%)	5 (17,9 %)	8 (32,0 %)	>0,05
β-блокатори, n (%)	3 (10,7 %)	2 (8,0 %)	>0,05
ІАПФ + БКК + діуретик, n (%)	6 (21,4 %)	4 (16,0 %)	>0,05

Як видно з таблиці 6.1, статистично значущих міжгрупових відмінностей за основними вихідними клініко-демографічними показниками не виявлено ( $p > 0,05$ ), що свідчить про зіставність груп до початку додаткового лікування та дозволяє коректно оцінювати подальшу динаміку клінічних і психометричних показників.

Першим етапом оцінки ефективності терапії був аналіз динаміки основних клінічних скарг у групі втручання ( $n=28$ ) та контрольній групі ( $n=25$ ). На початку дослідження головний біль відзначався у 28 з 53 пацієнтів (52,8%), у тому числі у 15 із 28 осіб групи втручання (53,6%) та у 13 із 25 пацієнтів контрольної групи (52,0%). Скарги на швидку втомлюваність мали 49 з 53 обстежених (92,4%), знижений настрій реєструвався у всіх пацієнтів (100%).

Після завершення активного періоду лікування у групі з додатковим застосуванням L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 частота головного болю зменшилась з 15 із 28 пацієнтів (53,6%) до 6 осіб (21,4%), а через 3 місяці – до 3 осіб (10,7%). У контрольній групі відповідні показники становили 13 із 25 (52,0%), 8 осіб (32,0%) та 5 осіб (20,0%). Частота швидкої втомлюваності у групі втручання знизилась з 26 із 28 пацієнтів (92,8%) до 8 осіб (28,5%) наприкінці активного спостереження та до 3 осіб (10,7%) через 3 місяці, тоді як у контрольній групі – з 23 із 25 (92,0%) до 11 осіб (44,0%) та 8 осіб (32,0%), відповідно. Зменшення кількості пацієнтів зі зниженим настроєм у групі втручання становило 19 осіб (-67,8%), у контрольній групі – 14 осіб (-56,0%). При міжгруповому порівнянні частоти клінічних скарг після завершення лікування статистично значущих відмінностей між групою втручання та контрольною групою не виявлено. Частота головного болю після лікування становила 21,4% (n=6) у групі втручання та 32,0% (n=8) у контрольній групі (p = 0,534). Втомлюваність зберігалася у 28,5% (n=8) пацієнтів групи втручання та у 44,0% (n=11) осіб контрольної групи (p = 0,267). Ознаки зниженого настрою реєструвалися у 32,1% (n=9) пацієнтів основної групи проти 44,0% (n=11) у контрольній (p = 0,409) (рис. 6.1).

Незважаючи на відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей (p>0,05), у групі втручання відзначено більш виражену редукцію симптомів у динаміці.

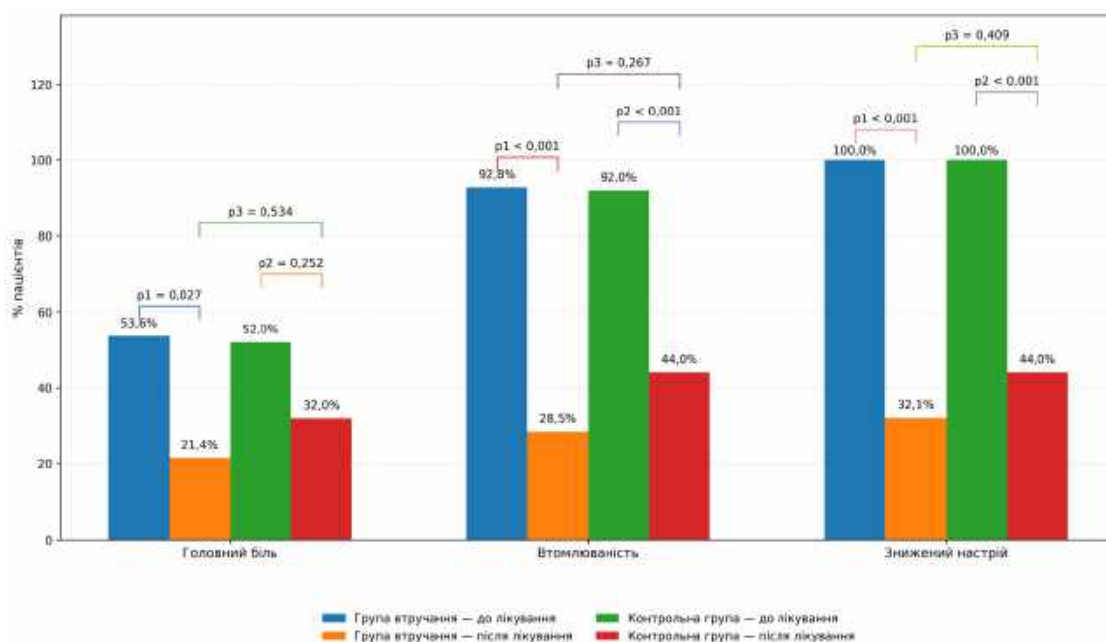


Рис. 6.1. Динаміка частоти клінічних скарг у групах спостереження.

Внутрішньогруповий аналіз динаміки клінічних скарг показав, що у групі втручання відбулося статистично значуще зниження частоти головного болю ( $p = 0,027$ ), тоді як у контрольній групі достовірних змін не встановлено ( $p = 0,252$ ). Частота швидкої втомлюваності достовірно зменшилась в обох групах: у групі втручання ( $p < 0,001$ ) та у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Редукція зниженого настрою також була статистично значущою як у групі втручання ( $p < 0,001$ ), так і у контрольній групі ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, статистично значуща динаміка більшості симптомів відзначалася в обох групах, однак для головного болю достовірні зміни зафіксовані лише у групі втручання.

На початковому етапі середні значення систолічного та діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у групах були порівняними. У групі втручання САТ становив  $141,5 \pm 5,3$  мм рт.ст., ДАТ –  $91,6 \pm 6,9$  мм рт.ст., ЧСС –  $77,3 \pm 7,9$  уд/хв; у контрольній групі –  $140,8 \pm 6,3$  мм рт.ст.,  $90,7 \pm 5,8$  мм рт.ст. та  $77,1 \pm 6,3$  уд/хв відповідно.

Наприкінці активного спостереження у групі втручання зафіксовано додаткове зниження офісного рівня САТ на 4,3%, що відповідало абсолютному зменшенню на 6,1 мм рт. ст. (з  $141,5 \pm 5,3$  до  $135,4$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Середній рівень ДАТ знизився на 4,1%, що відповідало абсолютному зменшенню на 3,8 мм рт. ст. (з  $91,6 \pm 6,9$  до  $87,8$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Частота серцевих скорочень у групі втручання зменшилась на 7,4%, що відповідало зниженню приблизно на 5,7 уд/хв (з  $77,3 \pm 7,9$  до  $71,6$  уд/хв) порівняно з контрольною групою. Слід зазначити, що зниження показників артеріального тиску відбулося без змін структури або доз антигіпертензивних препаратів.

Динаміка показників системної гемодинаміки під впливом комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 представлена на рис. 6.2 та 6.3.

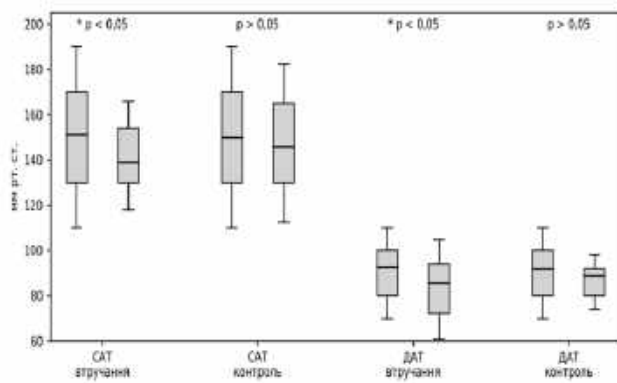


Рис. 6.2. Динаміка САТ та ДАТ.

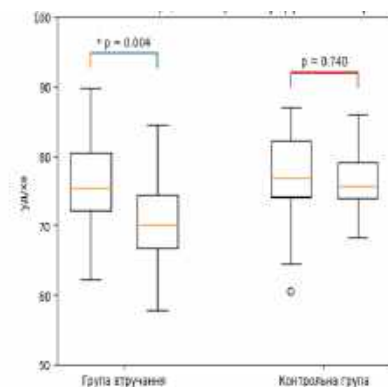


Рис. 6.3. Динаміка ЧСС

При міжгруповому порівнянні після завершення активного спостереження рівень систолічного артеріального тиску у групі втручання був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі, на 5,4 мм рт. ст. ( $p = 0,02$ ). Подібна різниця встановлена і для діастолічного артеріального тиску, який у групі втручання був нижчим на 3,0 мм рт. ст. ( $p = 0,05$ ).

Після застосування додаткової терапії комбінацією L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та COVID-19 в анамнезі (група втручання,  $n = 28$ ) відзначено більш виражене покращення когнітивної

функції порівняно з контрольною групою ( $n = 25$ ). Підвищення середнього показника MMSE у групі втручання перевищувало аналогічний приріст у контрольній групі на 1,5 бала, що було статистично значущим ( $p = 0,03$ ).

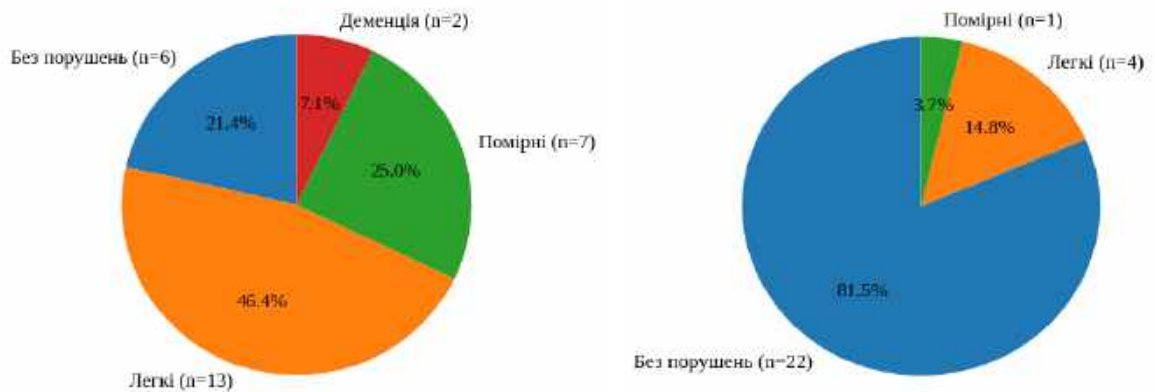
У групі втручання когнітивні порушення реєструвались у 22 пацієнтів (78,5%) на початку спостереження та лише у 5 осіб (17,8%) після лікування, що свідчить про суттєве зменшення їх поширеності (на 60,77%). У контрольній групі частота когнітивних порушень зменшилась з 88,0% ( $n = 22$ ) до 64,0% ( $n = 16$ ), що відповідає абсолютному зниженню на 24,0%. Таким чином, ефект зменшення частоти когнітивних порушень у групі втручання був більш вираженим, що суттєво перевищувало показник контрольної групи.

Аналіз динаміки структури когнітивних порушень за шкалою MMSE показав, що на початку спостереження у групі втручання частка пацієнтів без когнітивних порушень становила 21,4% (6 осіб), з легкими когнітивними порушеннями – 46,4% (13), з помірними – 25,0% (7), з ознаками легкої деменції – 7,1% (2). Після завершення лікування частка пацієнтів без когнітивних порушень зросла до 78,5% (22 особи), легкі порушення зберігались у 14,2% (4), помірні – у 3,5% (1), випадків деменції не зареєстровано. У контрольній групі частка пацієнтів без порушень збільшилась з 12,0% (3 особи) до 32,0% (9), тоді як легкі та помірні когнітивні порушення зберігались у 64,0% ( $n=16$ ) (рис. 6.4).

Група з використанням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10.

На початку спостереження

В кінці активного спостереження



Група контролю.

На початку спостереження

В кінці активного спостереження



Рис. 6.4. Розподіл рівнів когнітивної функції за шкалою MMSE до та після лікування у групах спостереження (група втручання і контрольна група).

Для оцінки вираженості депресивних розладів у хворих на артеріальну гіпертензію було використано шкалу PHQ-9, рекомендовану для клінічного скринінгу та моніторингу депресивних симптомів у пацієнтів із хронічними соматичними захворюваннями. Використання цієї шкали дозволяє не лише

оцінити середній рівень депресивної симптоматики, але й визначити частоту клінічно значущих розладів (PHQ-9  $\geq 10$  балів). [125]

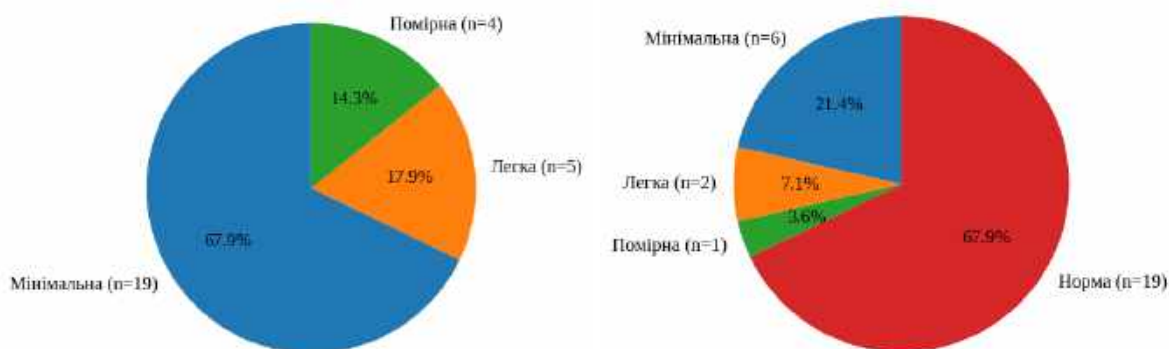
Після завершення активного періоду лікування у групі втручання середній показник PHQ-9 знизився з  $11,9 \pm 3,3$  до  $6,4 \pm 2,1$  бала ( $p < 0,01$ ). Структурний аналіз показав, що на початку спостереження мінімальна депресивна симптоматика реєструвалася у 67,9% ( $n = 19$ ), легка – у 17,9% ( $n = 5$ ), помірна – у 14,3% ( $n = 4$ ). Після лікування частка пацієнтів без депресивних проявів (норма) становила 67,9% ( $n = 19$ ), мінімальна симптоматика зберігалася у 21,4% ( $n = 6$ ), легка – у 7,1% ( $n = 2$ ), помірна – у 3,6% ( $n = 1$ ).

У контрольній групі середній показник PHQ-9 знизився з  $11,6 \pm 3,1$  до  $8,9 \pm 2,7$  бала ( $p = 0,04$ ). На початку мінімальна симптоматика відзначалася у 72,0% ( $n = 18$ ), легка – у 12,0% ( $n = 3$ ), помірна – у 16,0% ( $n = 4$ ). Після лікування норма реєструвалася у 56,0% ( $n = 14$ ), мінімальна симптоматика – у 36,0% ( $n = 9$ ), легка – у 4,0% ( $n = 1$ ), помірна – у 4,0% ( $n = 1$ ) (рис. 6.5).

*Група з використанням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10.*

*На початку спостереження*

*В кінці активного спостереження*



## Група контролю.

На початку спостереження

В кінці активного спостереження



Рис. 6.5. Динаміка розподілу рівнів депресивної симптоматики за шкалою PHQ-9 у групах спостереження (група втручання і контрольна група).

Оцінка рівня соматичного дискомфорту за шкалою SSS-8 продемонструвала суттєві структурні зміни після лікування.

У групі втручання на початку спостереження мінімальний рівень соматизації реєструвався у 3,6% (n = 1), низький – у 14,3% (n = 4), середній – у 17,9% (n = 5), високий – у 60,7% (n = 17), дуже високий – у 3,6% (n = 1). Після завершення лікування мінімальний рівень визначався у 44,4% (n = 8), низький – у 22,2% (n = 4), середній – у 27,8% (n = 5), високий – у 5,6% (n = 1), випадків дуже високого рівня не зареєстровано. Таким чином, частка пацієнтів із високим та дуже високим соматичним дискомфортом зменшилась з 64,3% до 5,6%.

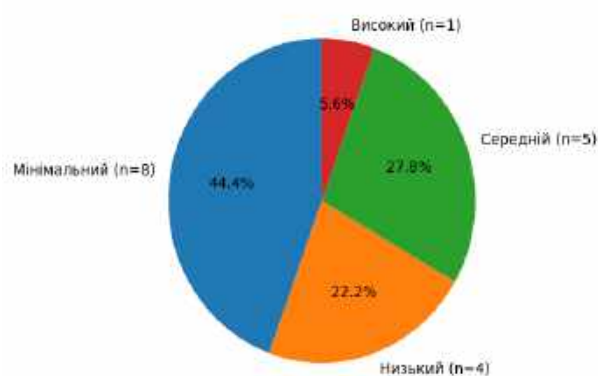
У контрольній групі на початку мінімальний рівень соматизації становив 4,0% (n = 1), низький – 12,0% (n = 3), середній – 20,0% (n = 5), високий – 56,0% (n = 14), дуже високий – 8,0% (n = 2). Після лікування мінімальний рівень реєструвався у 12,0% (n = 3), низький – у 16,0% (n = 4), середній – у 24,0% (n = 6), високий – у 36,0% (n = 9), дуже високий – у 12,0% (n = 3). Частка пацієнтів із високим та дуже високим рівнем соматизації зменшилась з 64,0% до 48,0%.

Отримані дані свідчать про більш виражене зниження соматичного дискомфорту у групі втручання порівняно з контрольною групою (рис. 6.6).

*Група з використанням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10.*

*На початку спостереження*

*В кінці активного спостереження*



Група контролю.

*На початку спостереження*

*В кінці активного спостереження*



Рис. 6.6. Порівняльна динаміка показників SSS-8 у групі втручання та контрольній групі.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19 середні значення SSS-8 були достовірно вищими порівняно з пацієнтами без перенесеної інфекції.

Оцінка безпечності застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 проводилася шляхом аналізу показників загального аналізу крові та базових біохімічних маркерів функціонального стану печінки, нирок і вуглеводного обміну до та після завершення активного періоду лікування.

За період активного спостереження клінічно значущих небажаних явищ, що потребували б відміни терапії або корекції лікувальної схеми, не зареєстровано. Усі досліджувані лабораторні показники залишалися в межах референтних значень (таблиця 6.2). [102, 104]

Таблиця 6.2.

## Оцінка безпеки лікування за біохімічними показниками

Показник	Група активного спостереження до лікування (n=28)	Група активного спостереження після лікування (n=28)	p1	Група контролю до лікування (n=25)	Група контролю після лікування (n=25)	p2
Гемоглобін, г/л	131 ± 2,1	129 ± 1,7	0,184	135 ± 1,2	131 ± 1,5	0,091
Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	4,1 ± 1,0	4,3 ± 0,8	0,258	4,0 ± 1,0	4,4 ± 0,9	0,144
АЛТ, Од/л	18,5 ± 0,85	19,0 ± 0,83	0,327	19,7 ± 0,78	18,7 ± 0,81	0,215
АСТ, Од/л	23,0 ± 0,98	21,7 ± 0,87	0,112	22,3 ± 0,85	22,0 ± 0,90	0,232
Креатинін, мкмоль/л	103,3 ± 13,0	104,3 ± 6,91	0,642	107,3 ± 10,0	106,2 ± 11,0	0,606
Глюкоза, ммоль/л	5,48 ± 0,5	5,17 ± 0,3	0,083	5,37 ± 0,4	5,32 ± 0,3	0,495

Комплексний аналіз показав, що у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді додаткове застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося більш вираженим покращенням когнітивної функції, зниженням частоти головного болю та більш суттєвим зниженням артеріального тиску ( $p < 0,05$ ). Водночас статистично значущих міжгрупових відмінностей щодо частоти окремих клінічних скарг не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Незважаючи на відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за окремими симптомами, напрямок змін у групі метаболічної терапії був стабільно сприятливим. Це дозволяє розглядати виявлені ефекти не стільки як вплив на сам факт наявності окремих скарг, скільки як більш виражене покращення функціонального стану пацієнтів у процесі відновлення.

Найбільш виражений ефект встановлено щодо когнітивної функції. Приріст середнього показника MMSE у групі втручання був суттєво більшим, ніж у контрольній групі (+2,3 проти +0,8 бала), а частота когнітивних порушень зменшилася на 60,7%, що значно перевищувало відповідну динаміку у групі контролю.

Позитивна динаміка також відзначалася з боку психоемоційного стану та соматичного самопочуття. На тлі лікування у групі втручання спостерігалось більш виражене зниження середніх значень PHQ-9 та SSS-8 порівняно з контрольною групою, що свідчить про сприятливий вплив запропонованого підходу на емоційний стан і вираженість соматичного дискомфорту у пацієнтів у постковідному періоді. Динаміка цих змін наведена на рисунку 6.7.

Лабораторний моніторинг не виявив клінічно значущих змін показників загального аналізу крові, трансаміназ, креатиніну та глікемії, що підтверджує добру переносимість запропонованої комбінації. У сукупності отримані дані свідчать про системний характер терапевтичного ефекту комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді, з найбільш вираженим впливом на когнітивну функцію.

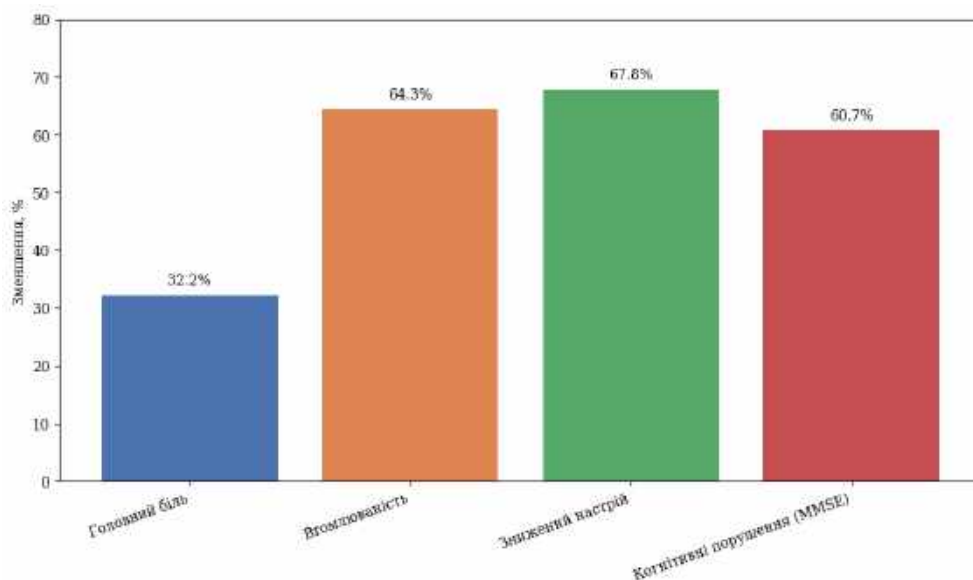


Рис. 6.7. Вплив терапії (L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10) щодо основних клінічних та когнітивних показників.

З метою інтегральної оцінки взаємозв'язку гемодинамічного навантаження з когнітивним та психоемоційним статусом проведено кореляційний аналіз між вихідним рівнем артеріального тиску та показниками MMSE, PHQ-9 і SSS-8 у групі втручання. За результатами аналізу статистично значущих асоціацій між вихідним рівнем систолічного артеріального тиску та показниками MMSE ( $r = -0,122$ ;  $p = 0,386$ ), PHQ-9 ( $r = 0,176$ ;  $p = 0,207$ ) або SSS-8 ( $r = 0,040$ ;  $p = 0,775$ ) не встановлено. Аналогічно, вихідний рівень діастолічного артеріального тиску не демонстрував статистично значущих зв'язків із MMSE ( $r = -0,022$ ;  $p = 0,874$ ), PHQ-9 ( $r = 0,182$ ;  $p = 0,192$ ) та SSS-8 ( $r = 0,009$ ;  $p = 0,948$ ).

Додатково проведено аналіз динаміки психометричних показників, визначеної як різниця між контрольним і вихідним значеннями, у групі втручання. Статистично значущих кореляцій між вихідним рівнем систолічного артеріального тиску та зміною MMSE ( $r = 0,161$ ;  $p = 0,248$ ), зміною PHQ-9 ( $r = -0,072$ ;  $p = 0,606$ ) або зміною SSS-8 ( $r = -0,005$ ;  $p = 0,974$ ) не виявлено. Аналогічні результати отримано і для діастолічного артеріального тиску, при цьому в усіх випадках рівень статистичної значущості перевищував 0,05. Це свідчить про відсутність лінійної залежності між вихідним рівнем артеріального тиску та вираженістю або подальшою динамікою когнітивних і психоемоційних порушень у межах досліджуваної групи.

Разом із тим у групі втручання підтверджено взаємозв'язок між когнітивним та афективним компонентами. Між показниками MMSE та PHQ-9 встановлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,271$ ;  $p = 0,049$ ), що відображає тенденцію до нижчих показників когнітивної функції при більшій вираженості депресивної симптоматики. Між PHQ-9 та SSS-8 визначено слабкий прямий зв'язок ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,079$ ), який не досяг статистичної значущості. Між MMSE

та SSS-8 статистично значущого зв'язку не встановлено ( $r = -0,008$ ;  $p = 0,955$ ) (рис. 6.8).

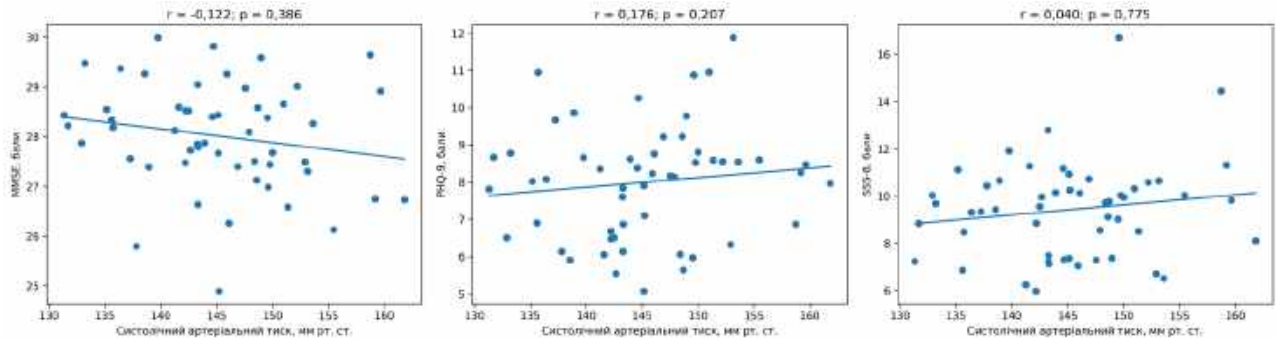


Рис. 6.8. Взаємозв'язок вихідного рівня систолічного артеріального тиску з показниками когнітивної функції (MMSE), депресивної симптоматики (PHQ-9) та соматичного дискомфорту (SSS-8) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного COVID-19.

Для контролю потенційного впливу віку та статі проведено частковий кореляційний аналіз із поправкою на вік і стать. Отримані результати не змінили загальної картини: статистично значущих зв'язків між рівнем артеріального тиску та показниками MMSE, PHQ-9 і SSS-8 не виявлено ( $p > 0,05$ ).

У багатофакторній моделі лінійної регресії, де залежною змінною був показник MMSE, а незалежними – PHQ-9, SSS-8, систолічний артеріальний тиск, вік і стать, модель загалом була статистично значущою ( $F = 3,854$ ;  $p = 0,005$ ;  $R^2 = 0,291$ ). При цьому єдиним незалежним чинником, асоційованим зі зниженням MMSE, був показник PHQ-9 ( $\beta = -0,521$ ;  $p = 0,001$ ). Натомість систолічний артеріальний тиск ( $p = 0,603$ ), вік ( $p = 0,081$ ), SSS-8 ( $p = 0,497$ ) і стать ( $p = 0,677$ ) статистично значущого внеску в модель не мали.

## **6.2. Стан вуглеводного обміну та рівень інсуліноподібного фактора росту у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, на фоні медикаментозного лікування.**

Детальна характеристика порушень вуглеводного обміну, частота гіперглікемії, зміни інсуліну, НОМА-IR та ІФР-1 залежно від тяжкості перенесеного COVID-19 наведені у розділі 5. У даному підрозділі акцент зроблено на оцінці динаміки зазначених показників під впливом додаткової медикаментозної терапії.

Одним із препаратів, що вивчався у контексті метаболічної корекції та впливу на симптоми у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцево-судинними ризиками, є мельдоній. У дослідженні, проведеному у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, мельдоній асоціювався з покращенням ендотеліальної функції, що може сприяти стабілізації гемодинамічних параметрів в постковідному періоді, коли ендотеліальна дисфункція є частою і тривалою наслідковою ознакою інфікування SARS-CoV-2. Аналогічно, у низці клінічних спостережень і оглядів мельдоній розглядається як засіб, здатний зменшувати прояви астеничного синдрому та сприяти відновленню фізичного стану у пацієнтів після перенесеного COVID-19, що особливо актуально за наявності симптомів загальної слабкості та зниження працездатності у хворих на АГ у постковідному періоді.

Щодо метаболічних ефектів, в окремих дослідженнях повідомлено про позитивний вплив мельдонію на показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності (зокрема НОМА-IR), незважаючи на те, що ці дані походять переважно з малих клінічних серій та попередніх спостережень. Такі результати узгоджуються з сучасними концепціями метаболічної підтримки при постковідних змінах, які включають дизрегуляцію глюкозного гомеостазу та зниження активності ІФР-1 внаслідок тривалого впливу вірусного запалення на обмінні процеси. Це пояснює вибір мельдонію як додаткового компоненту лікування в нашому дослідженні з огляду на його потенційну здатність

позитивно впливати на як гемодинамічні, так і метаболічні параметри у пацієнтів з АГ у постковідному періоді.

Для коректної оцінки впливу додаткової терапії на показники вуглеводного обміну проведено порівняння основних вихідних клініко-демографічних характеристик у групах спостереження. Вихідні характеристики пацієнтів, які отримували мельдоній, та контрольної групи наведені в таблиці 6.3.

*Таблиця 6.3.*

**Клініко-демографічна характеристика пацієнтів у групах спостереження**

Показник	Група активного спостереження (n = 31)	Група контролю (n = 24)	p
Чоловіки, n (%)	17 (54,84)	9 (37,5)	>0,05
Жінки, n (%)	14 (45,16)	15 (62,5)	>0,05
Вік, роки, Me [Q1; Q3]	50 [33; 56]	49 [37; 57,5]	0,929
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	26,3 [22,3; 30,2]	28,3 [23,7; 32,2]	0,374
САТ, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	150,97 [130; 170]	149,79 [130; 170]	>0,05
ДАТ, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	92,58 [80; 100]	91,88 [80; 100]	>0,05
ЧСС, уд/хв, Me [Q1; Q3]	71 [68; 76]	72 [72; 78]	0,873*

Як продемонстровано в таблиці 6.3, статистично значущих міжгрупових відмінностей за основними вихідними клініко-демографічними показниками не виявлено, що свідчить про зіставність груп до початку лікування. Це дозволяє коректно інтерпретувати подальші відмінності у динаміці гемодинамічних і метаболічних показників як пов'язані з особливостями додаткової терапії.

На фоні лікування у пацієнтів, які отримували мельдоній, відзначалося більш виражене зниження рівнів артеріального тиску. Так, у першій групі

офісний систолічний артеріальний тиск зменшився з 150,97 [130; 170] до 138,95 [130; 154] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а діастолічний – з 92,58 [80; 100] до 85,64 [72; 94] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі достовірних змін показників артеріального тиску не зафіксовано ( $p > 0,05$ ). Частота серцевих скорочень у пацієнтів першої групи знизилася з 71 [68; 76] до 64 [60; 72] уд/хв, однак ці зміни не досягли рівня статистичної значущості (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4.

**Динаміка гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді на фоні додаткового лікування.**

Показник	Група активного спостереження до лікування (n=31)	Після лікування (n=31)	p <sub>1</sub>	Група контролю до лікування (n=24)	Після лікування (n=24)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
САТ, мм рт. ст.	150,97 [130;170]	138,95 [130;154]	0,012	149,79 [130;170]	145,74 [130;165]	0,184	0,887
ДАТ, мм рт. ст.	92,58 [80;100]	85,64 [72;94]	0,018	91,88 [80;100]	88,64 [80;92]	0,221	0,989
ЧСС, уд/хв	71 [68;76]	64 [60;72]	0,074	72 [72;78]	68 [68;72]	0,096	0,015

При міжгруповому порівнянні кінцевих значень систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також частоти серцевих скорочень достовірних відмінностей між групою пацієнтів, які отримували мельдоній та контрольною групою не виявлено ( $p_3 > 0,05$  для всіх показників).

На тлі лікування спостерігалася позитивна динаміка показників вуглеводного обміну в обох групах, однак вона була більш вираженою у пацієнтів, які отримували мельдоній. У першій групі рівень глюкози знизився з 6,08 [3,4; 8,9] до 5,06 [4,32; 6,98] ммоль/л, що відповідало зменшенню на 14% ( $p < 0,001$ ), тоді як у контрольній групі – з 6,55 [4,6; 9,7] до 5,79 [4,7; 7,89] ммоль/л (–12%,  $p = 0,004$ ). зазначені зміни представлені на рисунку 6.9.

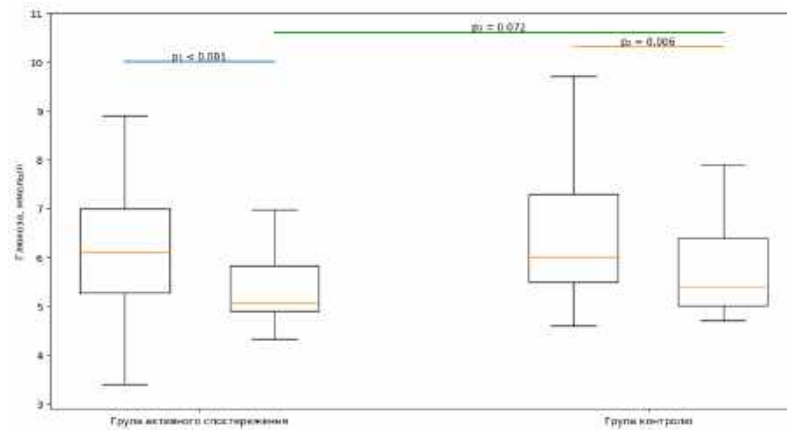


Рис. 6.9. Динаміка рівня глюкози крові у хворих на АГ у постковідному періоді.

Для оцінки міжгрупових відмінностей кінцевого результату (після лікування) проведено порівняння рівня глюкози між групою активного спостереження та групою контрольного спостереження із застосуванням непараметричного критерію Манна-Уїтні ( $p_3$ ). За результатами аналізу статистично значущих відмінностей кінцевих значень глюкози між групами не виявлено ( $p_3 = 0,072$ ).

У групі пацієнтів, які отримували мельдоній, частота гіперглікемії ( $\geq 6,1$  ммоль/л) зменшилась з 26 (47,3%) до 13 (23,6%) випадків ( $p=0,001$ ). Структурний аналіз продемонстрував регрес гіперглікемії у 13 пацієнтів (50,0% від початкової кількості), персистенцію у 13 осіб, нових випадків не зафіксовано. У 29 пацієнтів показники глікемії залишалися в межах норми протягом усього періоду спостереження (рис. 6.10).

*До лікування*

*Після лікування*

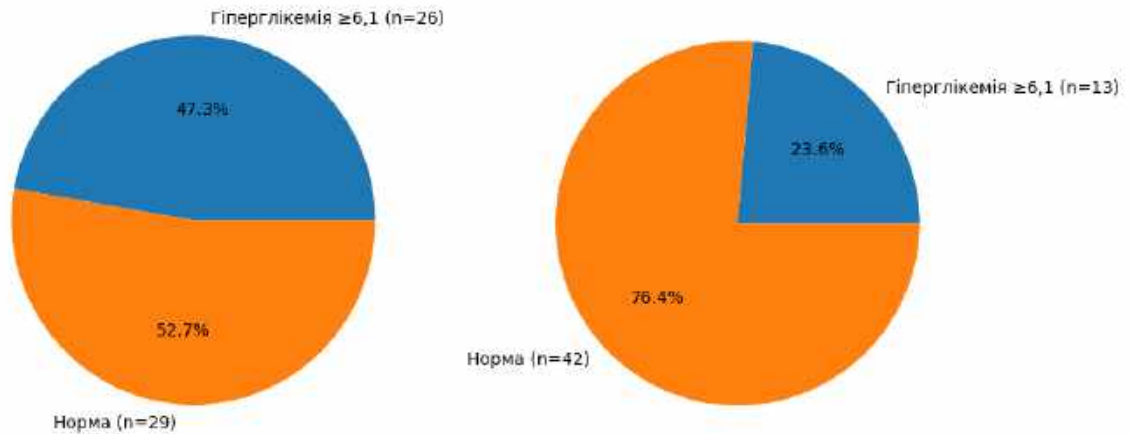


Рис. 6.10. Структура глікемії ( $\geq 6,1$  ммоль/л) до лікування мельдонієм та наприкінці активного спостереження.

У групі активного спостереження на тлі додаткового застосування мельдонію відзначалося статистично значуще зниження рівня інсуліну з 4,39 [3,0; 5,4] до 3,31 [2,5; 4,2] мкМО/мл ( $p_1 < 0,001$ ), що відповідало зменшенню показника на 30% від вихідного рівня (рис. 6.11). Зниження медіани супроводжувалося зміщенням інтерквартильного діапазону в бік нижчих значень. У групі контролю рівень інсуліну зменшився з 4,55 [3,4; 5,4] до 4,30 [3,1; 5,2] мкМО/мл, однак зміни не досягли статистичної значущості ( $p_2 = 0,059$ ).

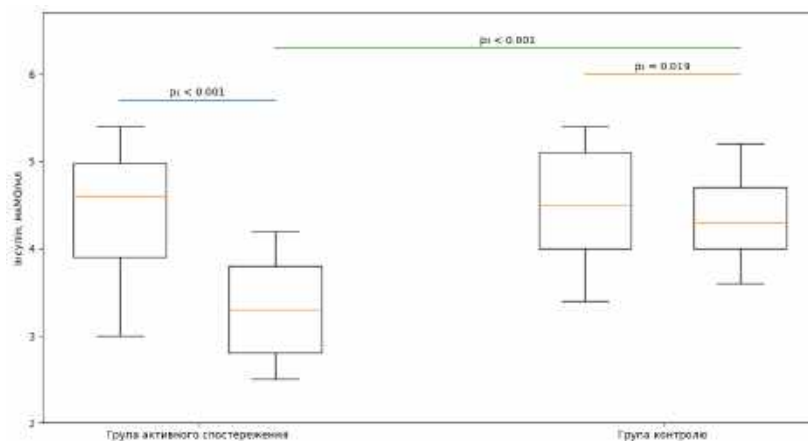


Рис. 6.11. Динаміка рівня інсуліну у хворих на АГ у постковідному періоді.

Міжгрупове порівняння кінцевих значень інсуліну після лікування виявило статистично значущу різницю ( $p_3 = 0,0095$ ), що свідчить про більш виражене зниження інсулінемії в групі активного спостереження порівняно з групою контролю.

Оцінювання індексу НОМА-IR як інтегрального маркера інсулінорезистентності продемонструвала найбільш переконливу динаміку серед досліджуваних показників вуглеводного обміну. У групі активного спостереження вихідний рівень НОМА-IR становив 1,22 [0,45; 2,06]. Після проведеного лікування показник знизився до 0,78 [0,53; 1,21], що відповідало відносному зменшенню на 36% від початкового рівня ( $p_1 < 0,001$ ). Важливо підкреслити, що зниження відбулося не лише за рахунок зміщення медіани, але й супроводжувалося звуженням інтерквартильного діапазону, що свідчить про зменшення варіабельності інсулінорезистентності в межах групи та більш однорідну метаболічну відповідь пацієнтів на терапію.

У групі контролю вихідний рівень НОМА-IR був дещо вищим – 1,35 [0,73; 2,28]. Після лікування показник знизився до 1,12 [0,68; 1,77] ( $p_2 = 0,0003$ ), що відповідало 17% редукції. Таким чином, стандартна антигіпертензивна терапія асоціювалася з певним покращенням інсулінорезистентності, однак величина ефекту була майже вдвічі меншою порівняно з групою активного спостереження (рис. 6.12).

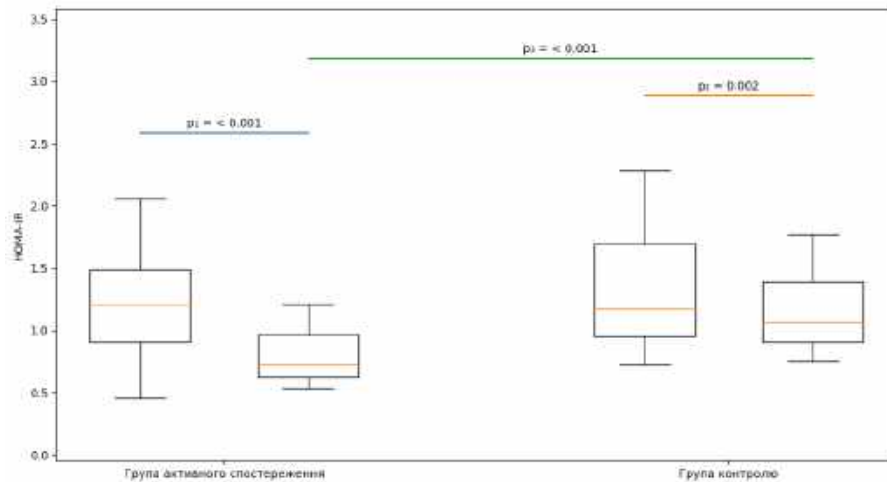


Рис. 6.12. Динаміка рівня НОМА-ІR у хворих на АГ у постковідному періоді.

Принципово важливим є результат міжгрупового порівняння кінцевих значень НОМА-ІR: після лікування різниця між групами була статистично значущою ( $p_3 = 0,0095$ ). Це підтверджує, що додаткове застосування мельдонію забезпечувало більш виражене зниження інсулінорезистентності порівняно зі стандартною терапією. Виражене зниження НОМА-ІR у групі з мельдонієм узгоджується з припущенням про покращення периферичної утилізації глюкози та зменшення напруження  $\beta$ -клітинного апарату підшлункової залози в постковідному періоді.

Інтегральний аналіз взаємозв'язку між вихідними гемодинамічними показниками та метаболічним статусом продемонстрував наявність статистично значущого прямого зв'язку між рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) та показниками вуглеводного обміну до початку лікування. Зокрема, вищий вихідний САТ асоціювався з більшими значеннями глюкози крові ( $p=0,350$ ;  $p=0,009$ ) та НОМА-ІR ( $p=0,354$ ;  $p=0,008$ ). Це свідчить про поєднання більш високих значень систолічного артеріального тиску з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну на початку лікування.

На фоні лікування в обох групах відзначалося достовірне підвищення рівня ІФР-1, однак приріст був більш вираженим у пацієнтів, які отримували мельдоній: з 87,61 [37; 159] до 98,68 [41; 173] нг/мл (+13%,  $p < 0,001$ ), проти зростання на 10% у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Візуалізація змін рівня ІФР-1 представлена на рисунку 6.13.

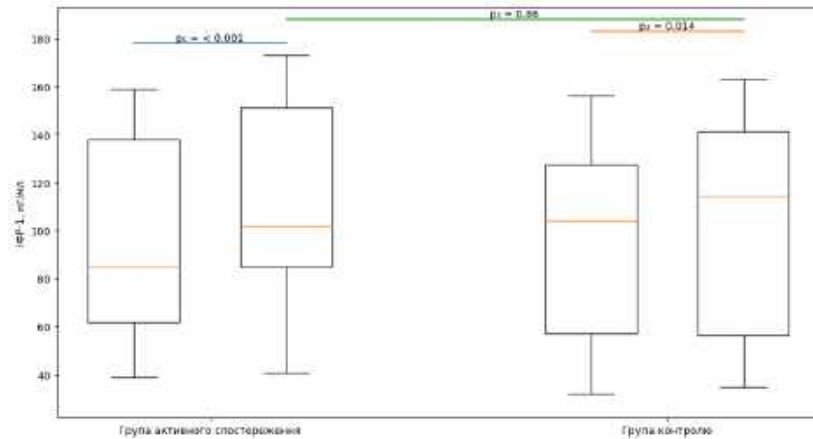


Рис. 6.13. Динаміка рівня ІФР-1 у хворих на АГ у постковідному періоді.

Застосування мельдонію характеризувалося доброю переносимістю: у жодного з 31 пацієнта не було зафіксовано побічних реакцій або необхідності відміни препарату (таблиця 6.5).

Таблиця 6.5.

## Оцінка безпеки лікування за біохімічними показниками

Показник	Група активного спостереження до лікування (n = 31)	Група активного спостереження після лікування (n = 31)	p 1	Група контрольного спостереження до лікування (n = 24)	Група контрольного спостереження після лікування (n = 24)	p 2	p 3 (після)
Загальний білірубін, мкмоль/л	7,2 [5,2; 7,5]	8,4 [6,3; 10,6]	0,096	7,1 [4,1; 8,1]	8,1 [5,1; 11,6]	0,074	0,412
АЛТ, Од/л	19,0 [14,0; 25,6]	19,1 [10,9; 22,4]	0,145	21,6 [12,7; 28,9]	20,1 [11,9; 28,1]	0,580	0,338
АСТ, Од/л	19,1 [10,9; 22,4]	19,6 [18,4; 22,4]	0,287	17,3 [12,6; 28,0]	20,2 [13,1; 24,4]	0,673	0,441
Креатинін, мкмоль/л	80,97 [58; 98]	79,65 [55; 97]	0,183	80,79 [58; 98]	77,75 [51; 98]	0,065	0,516
Гемоглобін, г/л	132 [125; 138]	130 [124; 136]	0,214	134 [128; 140]	131 [126; 138]	0,188	0,274
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,3 [5,4; 7,8]	6,1 [5,2; 7,2]	0,301	6,5 [5,6; 7,9]	6,4 [5,5; 7,5]	0,412	0,389
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	236 [198; 284]	228 [190; 276]	0,267	241 [205; 289]	233 [201; 280]	0,344	0,357

Встановлено прямий зв'язок між змінами індексу НОМА-IR та змінами рівня інсуліну ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ), а також між НОМА-IR та глюкозою ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ). Кінцевий рівень інсуліну після лікування також прямо корелював із показником НОМА-IR ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). Це свідчить, що зниження інсулінорезистентності в досліджуваній когорті супроводжувалося зменшенням інсулінемії та стабілізацією глікемії. Водночас достовірного зв'язку між змінами НОМА-IR та рівнем ІФР-1 не встановлено ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,246$ ).

### **6.3. Узагальнення результатів.**

У проспективній частині дослідження оцінено два підходи до додаткової терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді.

Кореляційний аналіз не виявив достовірного лінійного зв'язку між вихідним рівнем артеріального тиску та показниками когнітивної функції, депресивної симптоматики й соматичного дискомфорту.

Застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося більш вираженою позитивною динамікою когнітивної функції та більш суттєвим зниженням артеріального тиску. Зменшення окремих клінічних скарг у цій групі мало переважно внутрішньогруповий характер.

Застосування мельдонію на фоні незмінної базисної терапії супроводжувалося зниженням рівнів глюкози, інсуліну та НОМА-IR. За кінцевими значеннями інсуліну та НОМА-IR сформувалися міжгрупові відмінності. Встановлено прямі зв'язки між змінами НОМА-IR та змінами рівня інсуліну, а також глюкози. Достовірного зв'язку між змінами НОМА-IR та рівнем IGF-1 не встановлено.

Інтегральний аналіз показав, що вихідний рівень систолічного артеріального тиску був пов'язаний із метаболічними показниками та величиною їх подальшої динаміки в процесі спостереження.

Застосовані підходи до додаткової терапії характеризувалися доброю переносимістю та не супроводжувалися клінічно значущими змінами лабораторних показників.

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді різні підходи до додаткової терапії супроводжувалися різноспрямованими клініко-метаболічними ефектами: комбінація L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 – більш вираженою динамікою когнітивної функції та артеріального тиску, а мельдоній – більш вираженою динамікою показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія є одним із провідних коморбідних станів, що визначають особливості перебігу COVID-19 та постковідного періоду. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених гострому періоду коронавірусної інфекції, питання комплексної оцінки клінічного перебігу, вуглеводного обміну, когнітивних і психоемоційних змін, функціонального стану нирок та ролі факторів росту у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, залишаються недостатньо визначеними. Це зумовило проведення ретроспективно-проспективного контрольованого дослідження, спрямованого на уточнення клініко-метаболических особливостей цієї категорії пацієнтів та обґрунтування додаткових підходів до підвищення ефективності лікування. [101, 114]

На ретроспективному етапі дослідження встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію перебіг COVID-19 супроводжувався більш несприятливими клінічними, метаболическими та нирковими змінами порівняно з пацієнтами без артеріальної гіпертензії. У цій групі частіше виявлялися надлишкова маса тіла та ожиріння, гіперглікемія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, а також більш виражене респіраторне ураження. Отримані результати свідчать, що артеріальна гіпертензія у пацієнтів з COVID-19 асоціюється з більш тяжким клініко-метаболическим профілем і більш вираженими змінами ниркових показників. [101, 105]

Водночас важливим модифікуючим чинником перебігу COVID-19 у хворих на артеріальну гіпертензію виявився рівень контролю артеріального тиску. Недостатній контроль АТ асоціювався з більш несприятливими клінічними характеристиками, більш вираженими метаболическими змінами та тяжким загальним клінічним профілем, що свідчить не лише про супутню наявність

артеріальної гіпертензії, а й про значення ефективності її контролю для перебігу гострого періоду захворювання. Отже, при аналізі клінічних наслідків COVID-19 у цієї категорії пацієнтів доцільно враховувати не тільки факт наявності артеріальної гіпертензії, а й ступінь досягнення цільових показників артеріального тиску, оскільки саме цей показник дозволяє точніше оцінити ризик несприятливого перебігу захворювання.

На проспективному етапі дослідження визначено, що у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 формується кластерна структура клінічних проявів, у якій переважають втомлюваність, головний біль, порушення сну та зниження настрою. Це свідчить, що постковідний період у таких пацієнтів характеризується сукупністю взаємопов'язаних симптомів, які формують окремі клінічні кластери, а не ізольованими проявами. [54, 57]

Оцінка когнітивної функції та психоемоційного стану показала, що у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 ці порушення мають самостійне клінічне значення. Статистично значущого лінійного зв'язку між вихідними значеннями систолічного та діастолічного артеріального тиску і показниками MMSE, PHQ-9 та SSS-8 не встановлено. Це вказує на те, що когнітивні, депресивні та соматизовані порушення у постковідному періоді не зводяться лише до гемодинамічних змін і мають розглядатися як окремий компонент клінічного стану. [103, 97]

Результати дослідження вуглеводного обміну показали, що у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді формуються метаболічні порушення, вираженість яких зростає зі збільшенням вираженості артеріальної гіпертензії. У пацієнтів із більш несприятливим клінічним профілем виявлялися вищі значення глюкози, інсуліну та HOMA-IR. Встановлено також зв'язок інсулінорезистентності зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про поєднання метаболічних і ниркових змін у цієї категорії хворих. [102, 120]

Суттєве місце у роботі займало вивчення факторів росту. Показано, що зниження рівня IGF-1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, асоціюється з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну. Встановлено зворотні зв'язки IGF-1 з рівнем інсуліну та індексом НОМА-IR, прямий зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації, а також зворотні зв'язки з показниками артеріального тиску. Це дозволяє розглядати IGF-1 як інтегральний лабораторний показник, що відображає поєднання метаболічних, ниркових і гемодинамічних змін. Додатково встановлено, що саме IGF-1 мав найкращу дискримінантну здатність щодо виявлення гіперглікемії серед досліджених маркерів. [29, 30]

Підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді поєднувалося з більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну та зниженням функціонального стану нирок. Вищі значення цього показника визначалися у пацієнтів з більш несприятливим клініко-метаболічним профілем. Разом із тим самостійного статистично значущого зв'язку між TGF- $\beta$ 1 і поточними значеннями систолічного та діастолічного артеріального тиску не встановлено. Його прогностична цінність, а також чутливість і специфічність щодо виявлення порушень вуглеводного обміну та ризику, пов'язаного з недостатнім контролем артеріальної гіпертензії, були обмеженими. Тому TGF- $\beta$ 1 доцільно розглядати як складову комплексу фібротичних, метаболічних і ниркових змін у постковідному періоді, а не як ізольований маркер. [104, 116]

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 формуються не ізольовані відхилення окремих показників, а цілісний клініко-метаболічний профіль, що включає полісимптомні клінічні прояви, когнітивні та психоемоційні порушення, гіперглікемію, інсулінорезистентність, зниження швидкості клубочкової фільтрації, дисбаланс IGF-1 і TGF- $\beta$ 1. [53, 69]

Досліджено персоніфікований підхід до підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, шляхом

додаткової медикаментозної корекції з урахуванням домінуючого клініко-функціонального кластера скарг. Застосування комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 на фоні незмінної базисної терапії вивчали у пацієнтів із переважанням когнітивних, психоемоційних і соматичних проявів постковідного періоду; активний період медикаментозного лікування становив 14 днів, загальна тривалість спостереження — 30 днів. У цій групі додаткове призначення зазначеної комбінації супроводжувалося більш вираженою позитивною динамікою когнітивної функції, зниженням частоти головного болю та більш суттєвим зниженням артеріального тиску. Додаткове застосування мельдонію на фоні незмінної базисної терапії вивчали у пацієнтів, у яких у клінічній картині домінували астения, м'язова слабкість, зниження працездатності у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну; активний період медикаментозного лікування та загальна тривалість спостереження становили 30 днів. У цій групі лікування супроводжувалося зниженням рівнів інсуліну та НОМА-IR, а також підвищенням рівня IGF-1. Отримані дані підтверджують доцільність диференційованого вибору додаткової терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді залежно від домінуючого кластера скарг. [103, 122]

Отже, проведене дослідження дозволило комплексно охарактеризувати клінічні, когнітивні, психоемоційні, метаболічні та лабораторні особливості перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Отримані результати обґрунтовують доцільність комплексної оцінки цієї категорії хворих з урахуванням клінічних проявів, психометричних показників, параметрів вуглеводного обміну, функціонального стану нирок і рівнів факторів росту. Вони також створюють підґрунтя для персоніфікованого вибору додаткової терапії залежно від домінуючого клінічного профілю. [93, 99]

## ВИСНОВКИ

Дисертаційну роботу присвячено актуальній проблемі сучасної медицини — визначенню особливостей клінічного та психоемоційного стану, когнітивної функції, вуглеводного обміну, функціонального стану нирок і ролі факторів росту у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, підвищенню ефективності їх лікування у постковідному періоді шляхом диференційного вибору медикаментозних засобів. На підставі комплексного клінічного, лабораторного та психологічного дослідження визначено роль перенесеної коронавірусної хвороби у хворих на артеріальну гіпертензію у формуванні клінічних кластерів, порушень психоемоційного стану, вуглеводного обміну та прогностична роль факторів росту; запропонований персоніфікований підхід до додаткового медикаментозного лікування цієї категорії хворих на тлі антигіпертензивної терапії.

1. Встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію перебіг COVID-19 супроводжувався більш вираженим респіраторним ураженням, а також більш несприятливими метаболічними та нирковими змінами порівняно з пацієнтами без артеріальної гіпертензії: ураження легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією становило 18% [10;30] проти 12% [8;20] у групі без артеріальної гіпертензії, а  $SpO_2 < 92\%$  реєструвалася у 25,2% (n=41) проти 14,9% (n=13); гіперглікемія виявлялася у 26,4% (n=43) хворих з артеріальною гіпертензією проти 16,1% (n=14) у групі без артеріальної гіпертензії, а зниження швидкості клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, відповідно, — у 31,8% (n=49) проти 19,5% (n=17). У пацієнтів цієї групи з контрольованою АГ частіше виявлялось зниження швидкості клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у 40,0% (n=36) проти 20,3% (n=14), у порівнянні з такими із неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, у постковідному періоді виявлено кластер взаємопов'язаних клінічних,

когнітивних, психоемоційних порушень: підвищена втомлюваність відзначалася у 92,4% (n=49) пацієнтів, головний біль — у 52,8% (n=28), порушення сну — у 22,6% (n=12), зниження настрою — у 75,5% (n=40); поряд із цим у цієї категорії хворих встановлено більш виражені зміни психоемоційного та когнітивного стану: показник PHQ-9 становив  $11,92 \pm 3,31$  бала у пацієнтів з АГ в постковідному періоді проти  $6,67 \pm 2,35$  бала у хворих, які не переносили COVID-19, відповідно, MMSE —  $25,32 \pm 2,42$  бала проти  $27,43 \pm 1,33$  бала, SSS-8 —  $11,74 \pm 4,87$  бала проти  $7,30 \pm 3,29$  бала. Статистично значущого кореляційного зв'язку між вихідними рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску та показниками MMSE, PHQ-9 і SSS-8 не встановлено. Для САТ коефіцієнти кореляції з MMSE, PHQ-9 та SSS-8 становили  $r = -0,122$  ( $p = 0,386$ ),  $r = 0,176$  ( $p = 0,207$ ) та  $r = 0,040$  ( $p = 0,775$ ) відповідно. Для ДАТ аналогічні показники становили  $r = -0,022$  ( $p = 0,874$ ),  $r = 0,182$  ( $p = 0,192$ ) та  $r = 0,009$  ( $p = 0,948$ ).

3. У хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19 виявлено порушення вуглеводного обміну, що проявлялися підвищенням рівня глюкози крові, інсуліну та індексу НОМА-IR. Більш виражені зміни відзначалися після COVID-19 середнього ступеня тяжкості: рівень глюкози становив  $7,1$  [6,2; 8,6] ммоль/л проти  $6,2$  [5,6; 7,3] ммоль/л після легкого перебігу, інсуліну —  $4,73 \pm 0,92$  мкМО/мл проти  $4,21 \pm 0,84$  мкМО/мл, НОМА-IR —  $1,46 \pm 0,63$  проти  $1,12 \pm 0,47$ . Вираженість цих порушень також залежала від ступеня артеріальної гіпертензії: при АГ I ступеня медіана рівня глюкози крові становила  $6,1$  [5,4; 7,2] ммоль/л, при АГ II ступеня —  $7,0$  [6,1; 8,4] ммоль/л; частота гіперглікемії — 60,9% (n=14) проти 81,3% (n=26), значення НОМА-IR —  $1,11 \pm 0,44$  проти  $1,46 \pm 0,62$ . Встановлено зворотний зв'язок між НОМА-IR і швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,009$ ).

4. Встановлено статистично значущі зворотні зв'язки між IGF-1 та НОМА-IR ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), а також між IGF-1 та рівнем інсуліну ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ), в той час як з рівнем артеріального тиску статистично значущих

зв'язків не виявлено; у підгрупі з неконтрольованою артеріальною гіпертензією ці залежності були більш вираженими: між IGF-1 та НОМА-IR —  $r=-0,42$ ;  $p<0,001$ , між IGF-1 та рівнем інсуліну —  $r=-0,39$ ;  $p=0,001$ . Також визначений прямий зв'язок IGF-1 зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) і зворотні зв'язки із систолічним та діастолічним артеріальним тиском. ROC-аналіз продемонстрував, що IGF-1 має помірну чутливість (64,0%) і високу специфічність (82,0%) щодо виявлення порушень вуглеводного обміну.

5. Підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 у хворих на артеріальну гіпертензію в постковідному періоді поєднувалося з порушеннями вуглеводного обміну та функціонального стану нирок: зокрема при контрольованій артеріальній гіпертензії середній рівень TGF- $\beta$ 1 становив  $152,37\pm 51,26$  пг/мл, тоді як у хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією —  $189,83\pm 62,20$  пг/мл ( $p=0,116$ ). Водночас самостійного статистично значущого зв'язку між TGF- $\beta$ 1 і поточними показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску не встановлено: для САТ  $r=0,01$ ;  $p=0,935$ , для ДАТ  $r=0,02$ ;  $p=0,923$ . Разом із тим виявлено прямі зв'язки між TGF- $\beta$ 1 і рівнем глюкози крові ( $r=0,38$ ;  $p=0,049$ ), НОМА-IR ( $r=0,35$ ;  $p<0,001$ ), інсуліну ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ), а також зворотний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ).

6. При використанні персоніфікованого підходу у хворих на АГ, які перенесли COVID-19, на тлі антигіпертензивної терапії встановлено підвищення ефективності лікування додаванням комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 при переважанні когнітивних, психоемоційних проявів у постковідному періоді, що супроводжувалося зменшенням частоти когнітивних порушень за шкалою MMSE на 60,7%, частоти головного болю на 42,9%, зниженням середнього показника PHQ-9 з  $11,9 \pm 3,3$  до  $6,4 \pm 2,1$  бала ( $p < 0,01$ ), також зареєстровано зниженням як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску на 5,4 мм рт. ст. ( $p=0,02$ ) і 3,0 мм рт. ст. ( $p=0,05$ ) відповідно. Додаткове призначення мельдонію при переважанні астенії, м'язової слабкості у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну супроводжувалося статистично

значущим зниженням рівня глюкози з 6,08 [3,4; 8,9] до 5,06 [4,32; 6,98] ммоль/л ( $p < 0,001$ ), інсуліну — з 4,39 [3,0; 5,4] до 3,31 [2,5; 4,2] мкМО/мл ( $p < 0,001$ ), НОМА-IR — з 1,22 [0,45; 2,06] до 0,78 [0,53; 1,21] ( $p < 0,001$ ) та статистично значущим підвищенням рівня IGF-1 з 87,61 [37; 159] до 98,68 [41; 173] нг/мл ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При спостереженні за хворими на АГ, які перенесли COVID-19, слід враховувати динаміку синдрому артеріальної гіпертензії в період захворювання на COVID-19. Наявність в анамнезі епізодів гіпотензії або спонтанної безмедикаментозної нормалізації артеріального тиску є підставою для проведення додаткового обстеження функціонального стану нирок (ШКФ) та протеїнурії.
2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли COVID-19, при клінічному обстеженні доцільно проводити скринінгову оцінку когнітивної функції за шкалою MMSE та психоемоційного стану за шкалою PHQ-9 незалежно від віку.
3. У хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли COVID-19, оцінку стану вуглеводного обміну доцільно проводити з визначенням індексу HOMA-IR в динаміці. З метою додаткової оцінки метаболічних змін до комплексу обстеження хворих може бути включене визначення рівня інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1) як маркера порушень вуглеводного обміну.
4. При виборі лікування хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного COVID-19, з метою поліпшення клінічного стану та стану вуглеводного обміну, рекомендовано використовувати кластерний підхід з урахуванням наявних клінічних симптомів. При переважанні когнітивних, психоемоційних проявів доцільно розглядати додаткове призначення L-аргініну в дозі 3000 мг/добу, L-карнітину в дозі 2000 мг/добу та коензиму Q10 в дозі 3,5 мг/добу, а при переважанні астенії, м'язової слабкості у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну — додаткове застосування мельдонію в дозі 500 мг 2 рази на добу, загальною добовою дозою 1000 мг, на тлі антигіпертензивної терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ulrichs T, Rolland M, Wu J, Nunes MC, El Guerche-Séblain C, Chit A. Changing epidemiology of COVID-19: potential future impact on vaccines and vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):510-522. doi:10.1080/14760584.2024.2346589.
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Інтернет]. 2024 [ЦИТОВАНО 2024 Грудень 13]. Доступно: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
3. Rettew A, Garrahy I, Rahimian S, Brown R, Sangha N. COVID-19 Coagulopathy. *Life (Basel)*. 2024;14(8):953. Published 2024 Jul 29. doi:10.3390/life14080953.
4. Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 Induced Coagulopathy (CIC): Thrombotic Manifestations of Viral Infection. *TH Open*. 2022;6(1):e70-e79. Published 2022 Mar 10. doi:10.1055/s-0042-1744185.
5. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):309-312. doi:10.1007/s11739-020-02601-y.
6. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med*. 2021;10(2):191. doi:10.3390/jcm10020191.
7. Abdollahi A, Nateghi S, Panahi Z, Inanloo SH, Salarvand S, Pourfaraji SM. The association between mortality due to COVID-19 and coagulative parameters: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):1373. doi:10.1186/s12879-024-10229-y.
8. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(6):321-344. doi:10.1016/j.tem.2023.03.002.

9. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. doi:10.1093/eurheartj/ehac031.
10. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1-C11. doi:10.1152/ajpcell.00375.2021.
11. Протокол Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v076228220#n5480> (дата звернення 02.12.2024).
12. Наказ МОЗ України Про внесення змін до протоколу Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) від 17.05.2023 № 913. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17052023--913-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19> (дата звернення 02.12.2024).
13. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, Broxmeyer L, Connors JM, Falanga A, Iba T, Kaatz S, Levy JH, Middeldorp S, Minichiello T, Ramacciotti E, Samama CM, Thachil J; International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214-2225. doi:10.1111/jth.15808.
14. Siegal DM, Tseng EK, Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: executive summary. *Blood Adv*. 2025;9(6):1247-1260. doi:10.1182/bloodadvances.2024014219.
15. McFee RB. Human pathogen coronaviruses – An overview. *Dis Mon*. 2020;66(9):101066. doi:10.1016/j.disamonth.2020.101066.

16. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):891-905. doi:10.1016/j.idc.2019.08.001.
17. Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and COVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(1):10-17. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe\_839\_21.
18. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization; 2025.
19. Middle East Respiratory Syndrome [Інтернет]. 2024 [цитовано 2024 14 Грудень]. Доступно: <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
20. Living guidance for clinical management of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021.
21. Naidoo J, Reuss JE, Suresh K, Feller-Kopman D, Forde PM, Mehta Steinke S, Rock C, Johnson DB, Nishino M, Brahmer JR. Immune-related pneumonitis during the COVID-19 pandemic: multidisciplinary recommendations for diagnosis and management. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000984. doi:10.1136/jitc-2020-000984.
22. Kolilekas L, Costabel U, Tzouvelekis A, Tzilas V, Bouros D. Idiopathic interstitial pneumonia or idiopathic interstitial pneumonitis: what's in a name? *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800994. doi:10.1183/13993003.00994-2018.
23. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe COVID-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2021;372:n436. doi:10.1136/bmj.n436.
24. Фещенко ЮІ, Голубовська ОА, Дзюблик ОЯ, Гаврисяк ВК, Дзюблик ЯО, Ліскіна ІВ. Особливості ураження легень при COVID-19. *Український пульмонологічний журнал.* 2021;1:5-14. doi:10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14.

- 25.Перцева ТО, Белослудцева КО, Кіреєва ТВ, та ін. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. Медичні перспективи. 2020;25(3):50-61. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214807.
- 26.Shukla A, Misra S. An overview of post COVID sequelae. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2022;33(6):715-726. doi:10.1515/jbcpp-2022-0057.
- 27.Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021;9(2):129. doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- 28.Augustin HG, Koh GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. Cell. 2024;187(18):4833-4858. doi:10.1016/j.cell.2024.07.012.
- 29.Курята ОВ, Гречаник ММ. Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом. Запорозький медичинський журнал. 2019;21(3):314-320. doi:10.14739/2310-1210.2019.3.169011.
- 30.Курята ОВ, Гречаник ММ. Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом. Запорозький медичинський журнал. 2019;21(3):314-320. doi:10.14739/2310-1210.2019.3.169011.
- 31.Перцева ТО, Саніна НА. Роль системних запальних процесів у хронічному обструктивному захворюванні легень. Український пульмонологічний журнал. 2020;4:48-50.
- 32.Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
- 33.Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. Curr Vasc Pharmacol. 2021;19(3):243-249. doi:10.2174/1570161118666200421142542.
- 34.Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest

- challenge? *Thromb Res.* 2020;196:143-151. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.039.
35. Gando S, Wada T. Thromboinflammation in COVID-19 coagulopathy: three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2021;12:649122. doi:10.3389/fimmu.2021.649122.
36. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, Duerschmied D, Smyth SS, Parker WAE, Ajjan RA, Vilahur G, Badimon L, Berg JMT, Cate HT, Peyvandi F, Wang TT, Becker RC. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-495. doi:10.1038/s41569-021-00665-7.
37. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
38. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: immunothrombosis and beyond. *Front Immunol.* 2022;13:838011. doi:10.3389/fimmu.2022.838011.
39. Kvietys PR, Fakhoury HMA, Kadan S, Yaqinuddin A, Al-Mutairy E, Al-Kattan K. COVID-19: Lung-Centric Immunothrombosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:679878. doi:10.3389/fcimb.2021.679878.
40. Conway EM, Pryzdial ELG. Complement contributions to COVID-19. *Curr Opin Hematol.* 2022;29(5):259-265. doi:10.1097/MOH.0000000000000724.
41. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178-1191. doi:10.1002/rth2.12439.
42. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous

- Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003.
- 43.Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, Vander K, Bargfrieder U, Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):350-361. doi:10.7326/M20-2566.
- 44.Pertseva T, Kireieieva T, Krykhtina M, Bielosludtseva K, Dyagovets K. Diagnostic role of systemic inflammation, blood coagulation and Padua prediction score in lung thrombosis risk estimation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Wiad Lek.* 2019;72(2):149-153.
- 45.Agudo M, Moura P, Santos F, Robalo C, Carvalho A, Serra S. Pulmonary embolism of COVID-19: a year of reflection. *Cureus.* 2023;15(6):e40638. doi:10.7759/cureus.40638.
- 46.Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, Wang DL, Peng P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1038-1048. doi:10.1111/jth.15261.
- 47.Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(3):105549. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
- 48.Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, Misiani M, Munguti J, Ogeng'o J. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:273-281. doi:10.1016/j.avsg.2020.08.087.
- 49.Alipanah-Lechner N, Hurst-Hopf J, Delucchi K, et al. Novel subtypes of severe COVID-19 respiratory failure based on biological heterogeneity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2024;28(1):56. doi:10.1186/s13054-024-04819-0.

50. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res.* 2021;138:104224. doi:10.1016/j.mvr.2021.104224.
51. S B MJ, Chacko B, Selvarajan S, et al. Biomarkers of coagulation, endothelial, platelet function, and fibrinolysis in patients with COVID-19: a prospective study. *Sci Rep.* 2024;14(1):2011. doi:10.1038/s41598-024-51908-9.
52. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167:92-96. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
53. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJJM, Camici GG, Martins PDC, Ferdinandy P, Fontana M, Girao H, Gnechi M, Gollmann-Tepeköylü C, Kleinbongard P, Krieg T, Madonna R, Paillard M, Pantazis A, Perrino C, Pesce M, Schiattarella GG, Sluijter JPG, Steffens S, Tschöpe C, Van Linthout S, Davidson SM. Long COVID and the cardiovascular system—elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119(2):336-356. doi:10.1093/cvr/cvac115.
54. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-666. doi:10.1016/j.cmi.2022.01.014.
55. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(4):16402. doi:10.20452/pamw.16402.
56. Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, España-Cueto S, Toledo R, Font M, Chamorro A, Muñoz-López F, Nevot M, Vallejo N, Teis A, Puig J, Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Prats A, Estany-Quera C, Coll-

- Fernández R, Herrero C, Casares P, Garcia A, Clotet B, Paredes R, Massanella M. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;33:100724. doi:10.1016/j.lanep.2023.100724.
57. Klein J, Wood J, Jaycox J, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. *Prev Med Rep.* 2023;31:102097. doi:10.1016/j.pmedr.2022.102097.
58. Agudo M, Moura P, Santos F, Robalo C, Carvalho A, Serra S. Pulmonary Embolism of COVID-19: A Year of Reflection. *Cureus.* 2023;15(6):e40638. doi:10.7759/cureus.40638.
59. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-59. doi:10.1016/S0140-6736(21)02392-8.
60. Wang TY, Wahed AS, Morris A, Kreuziger LB, Quigley JG, Lamas GA, et al. Effect of thromboprophylaxis on clinical outcomes after COVID-19 hospitalization. *Ann Intern Med.* 2023;176(4):515-523. doi:10.7326/M22-3359.
61. Newman J, Boubriak I, Jenkins D, Ng C, Ruggiero A, Screatton N, et al. Rising COVID-19 related acute pulmonary emboli in radiology departments: data from the UK National COVID-19 Chest Imaging Database (NCCID). *Clin Radiol.* 2022;77(7):e495-e503. doi:10.1016/j.crad.2022.03.010.
62. Singh SJ, Baldwin MM, Daynes E, Evans RA, Greening NJ, Jenkins RG, et al. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *Lancet Respir Med.* 2023;11(8):709-725. doi:10.1016/S2213-2600(23)00157-8.
63. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, Elsoukkary S, He B, Del Vecchio C, Fortarezza F, Pezzuto F, Navalesi P, Crisanti A, Fowkes ME, Bryce CH, Calabrese F, Beasley MB. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New

- York City. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2156-2168. doi:10.1038/s41379-020-00661-1.
64. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-1140. doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
65. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, Moretta P, Lupoli R, Spedicato GA, Papa A, Motta A, Maniscalco M, Di Minno MND. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2021;9(8):957. doi:10.3390/biomedicines9080957.
66. Ambrosino P, Molino A, Calcaterra I, Formisano R, Stufano S, Spedicato GA, et al. Clinical assessment of endothelial function in convalescent COVID-19 patients: a meta-analysis with meta-regressions. *Ann Med.* 2022;54(1):3234-3248. doi:10.1080/07853890.2022.2141868.
67. Jacobs LMC, Wintjens MSJN, Nagy M, Willems L, Ten Cate H, Spronk HMH, et al. Procoagulant and inflammatory post-COVID-19 condition in patients after mild disease. *J Thromb Haemost.* 2023;21(1):54-66. doi:10.1111/jth.15918.
68. Nara N, Shimizu M, Yamamoto M, Nakamizo T, Hayakawa A, Johkura K. Prolonged platelet hyperactivity after COVID-19 infection. *J Infect Chemother.* 2022;28(5):651-655. doi:10.1016/j.jiac.2022.01.006.
69. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb Res.* 2022;209:106-114. doi:10.1016/j.thromres.2021.11.007.
70. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19 [Інтернет]. [цитовано 2026 Березень 23]. Доступно: <https://covid19.gov.ua>.
71. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: WHO; 2023.

72. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722. Зміни до Стандартів медичної допомоги Коронавірусна хвороба (COVID-19).
73. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб. Київ: МОЗ України; 2019.
74. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, діагностика, антимікробна терапія. Київ: МОЗ України; 2019.
75. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
76. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. GOLD; 2024.
77. Häfliger E, Limacher A, Méan M, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in medical inpatients. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e249980. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.9980.
78. Wang TY, Wahed AS, Morris A, et al. Effect of thromboprophylaxis on clinical outcomes after COVID-19 hospitalization. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):515-523. doi:10.7326/M22-2813.
79. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2025.
80. Rubino F, Batterham RL, le Roux CW, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(2):221-234. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
81. Ferrini M, Giallauria F. Obesity: generalities and lifestyle interventions. *Eur Soc Cardiol Clinical Practice*. 2024.

82. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi:10.1183/13993003.01499-2021.
83. Мостовий ЮМ, Константинович ТВ, Мороз ЛВ, та ін. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці органів дихання: навч. посіб. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2022. 308 с.
84. Негрей М, Гнот Т. Аналітика з R: навчальний посібник. Київ: ФОП Ямчинський ОВ; 2020. 236 с.
85. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019.
86. Saneii SH, Doosti H. *Practical Biostatistics for Medical and Health Sciences*. Singapore: Springer; 2024. doi:10.1007/978-981-97-3083-4.
87. Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023;23(4):195-198. doi:10.4103/tjem.tjem\_183\_23.
88. Hernán MA. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology*. 2010;21(1):13-15. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43.
89. Bougioukas KI. *Practical Statistics in Medicine with R: Understanding Fundamental Concepts through Examples*. Routledge; 2025.
90. Hillis SL. Multireader ROC analysis. In: Samei E, Krupinski EA, editors. *The Handbook of Medical Image Perception and Techniques*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 247-270.
91. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. *Астма та алергія*. 2021;4:27-42. doi:10.31655/2307-3373-2021-4-27-42.
92. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану

- з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. doi:10.31655/2307-3373-2023-4-21-30.
93. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, June 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. doi:10.2471/B09467.
94. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
95. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID) [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-%28long-covid%29>.
96. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline, August 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
97. National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline NG188 [Internet]. London: NICE; 2024 [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
98. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 12.09.2024 № 1581 Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія) [Інтернет]. 2024 [цитовано 2026 Березень 23]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya>.
99. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Cífková R, Benetos A, Toulis KA, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and

- hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
100. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
101. Kuryata OV, Frolova YeO, Stadnyk OI, Semenov VV. COVID-19 and arterial hypertension: whether normal blood pressure is a sign of a benign course of COVID-19. *Медичні перспективи.* 2023;28(4):66-71.
102. Kuryata O, Mytrokhina O, Kushnir Y, Stadnyk O. Post-COVID syndrome: status of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and stable ischemic heart disease. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2024;20(1):25-32. doi:10.22141/2224-0721.20.1.2024.1354.
103. Курята О, Стаднік О. Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування. *Сімейна медицина. Європейські практики.* 2024;1:44-51.
104. Курята ОВ, Митрохіна ОС, Стаднік ОІ. Трансформуючий фактор росту бета-1 при артеріальній гіпертензії у хворих, що перенесли COVID-19. *Медичні перспективи.* 2025;30(2):53-60. doi:10.26641/2307-0404.2025.2.333373.
105. Marozzi MS, Fucile I, Panettieri I, Pagani M, Curcio R, Corvasce F, et al. COVID-19 induces greater difficulty in blood pressure control due to increased arterial stiffness. *Intern Emerg Med.* 2025;20:2421-2432. doi:10.1007/s11739-025-04138-4.
106. Azami P, Vafa RG, Heydarzadeh R, Kojuri J, et al. Evaluation of blood pressure variation in recovered COVID-19 patients at one-year follow-up: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24:240. doi:10.1186/s12872-024-03916-w.

107. Boparai MS, Gordon J, Bajrami S, Alamuri T, Lee R, Duong TQ. Incidence and risk factors of new-onset hypertension up to 3 years post SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2025;15:14617. doi:10.1038/s41598-025-14617-5.
108. Lanzani C, Simonini M, Arcidiacono T, Messaggio E, Bucci R, Betti P, et al. Role of blood pressure dysregulation on kidney and mortality outcomes in COVID-19. *J Nephrol.* 2021;34(2):305-314. doi:10.1007/s40620-021-00997-0.
109. Hosseinzadeh R, Sheikh Beig Goharrizi MA, Bahardoust M, Ghorbani Alvanegh A, Ataee MR, Bagheri M, et al. Should all patients with hypertension be worried about developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Hypertens.* 2021;27(1):3. doi:10.1186/s40885-021-00161-7.
110. Nakamura Y, Ohsawa I, Minato S, Tanifuji S, Goto N, Sekiguchi Y, et al. Survival analysis of COVID-19-infected patients on hemodialysis up to 3 years during the pandemic period. *Ren Replace Ther.* 2025;11:98. doi:10.1186/s41100-025-00694-9.
111. Wang C, Kang A, et al. Clinical outcomes and health care utilization in patients with advanced chronic kidney disease not on dialysis after the onset of the COVID-19 pandemic in Ontario, Canada. *Can J Kidney Health Dis.* 2025;12:1-14. doi:10.1177/20543581251350030.
112. Vasiliu L, Dodi G, Onofriescu M, Diaconu A, Voroneanu L, Sascau RA, et al. The impact of prior COVID-19 on long-term mortality and echocardiographic predictors in chronic kidney disease patients. *Diagnostics.* 2025;15:678. doi:10.3390/diagnostics15060678.
113. Gembillo G, Peritore L, Spadaro G, Cuzzola F, Calderone M, Messina R, et al. Kidney involvement and anemia in COVID-19 infection. *World J Nephrol.* 2025;14(3):107582. doi:10.5527/wjn.v14.i3.107582.
114. Vassiliou VS, Tsampasian V, Luchian ML, D'Ascenzi F, D'Ascenzo F, Dweck MR, et al. Cardiovascular disease prevention and management in COVID-19: a clinical consensus statement of the European Association of Preventive Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging,

- the Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, and the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Sep 18:zwaf540. doi:10.1093/eurjpc/zwaf540.
115. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK, et al. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2025. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.047.
116. Fistrek Prlic M, Vukovic Brinar I, Kos J, Dika Z, Ivandic E, Fucek M, et al. Serum hepatocyte growth factor concentration correlates with albuminuria in individuals with optimal blood pressure and untreated arterial hypertension. *Biomedicines.* 2024;12(10):2233. doi:10.3390/biomedicines12102233.
117. Tang N, Ford JM, Dal Bon K, Pulliam L. Chronic inflammation and altered immune responses in long COVID associate with neurological manifestations and accelerated aging. *Cells.* 2025;14(23):1875. doi:10.3390/cells14231875.
118. Krahel WD, Chodkowski M, Bartak M, Ostrowska A, Godlewski MM, Adamczyk M, et al. The effect of long-term betacoronavirus infection on the permeability of the blood-brain barrier: in vitro model studies. *Cells.* 2025;14(19):1493. doi:10.3390/cells14191493.
119. Marschalek R. The Long-COVID syndrome: neoantigens as driving force for the onset of autoimmune diseases. *J Cell Immunol.* 2025;7(1):26-31.
120. Almulla AF, Zhang Y, Tunvirachaisakul C, Carvalho AF, Maes M, et al. Increased insulin resistance and hyperglycemia in Long COVID disease: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint].* 2025. doi:10.1101/2025.11.01.25339290.
121. Rodina L, Monescu V, Caplan LG, Cocuz ME, Bîrluțiu V. Long COVID endocrine and metabolic sequelae: thyroid autoimmunity and dysglycemia four years after SARS-CoV-2 infection. 2026.

122. Blane DN, Sattar N, Lean MEJ, et al. Remotely delivered weight management for people with long COVID and overweight: the randomized wait-list-controlled ReDIRECT trial. *Nat Med.* 2025;31(1):258-266. doi:10.1038/s41591-024-03384-x.
123. Fraser HL, Haag L, Brosnahan N, McConnachie A, Richardson J, Haig CE, et al. Cost-effectiveness of the ReDIRECT/Counterweight-Plus weight management programme to alleviate symptoms of long COVID. *Nat Commun.* 2025;16:59909. doi:10.1038/s41467-025-59909-6.
124. Munigala S, Coles CL, Mani V, et al. Changes in the monitoring and management of hypertension during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health.* 2025. doi:10.1186/s12889-025-25761-y.
125. Чабан ОС, Хаустова ОО, Асанова АЕ, Трачук ЛЄ, Асонов ДО. Практична психосоматика: діагностичні шкали: навчальний посібник. 2-ге вид., виправл. і допов. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2019. 112 с.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати*

1. Kuryata O.V., Frolova Ye.O., Stadnyk O.I., Semenov V.V. COVID-19 and arterial hypertension: whether normal blood pressure is a sign of a benign course of COVID-19. *Медичні перспективи*. 2023;28(4):66–71. DOI:10.26641/2307-0404.2023.4.294029.
2. Kuryata O., Mytrokhina O., Kushnir Y., Stadnyk O. Post-COVID syndrome: status of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and stable ischemic heart disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):25–32. DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1354..
3. Курята О., Стаднік О. Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2024;1:44–51. DOI: 10.30841/2786-720X.1.2024.300442.
4. Курята О.В., Митрохіна О.С., Стаднік О.І. Трансформуючий фактор росту бета-1 при артеріальній гіпертензії у хворих, що перенесли COVID-19. *Медичні перспективи*. 2025;30(2):53–60. DOI:10.26641/2307-0404.2025.2.333373..

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

5. Kuryata Olexandr, Frolova Yevheniia, Stadnyk Olexandr, Semenov Viktor. Clinical course of COVID-19 depending on presence of hypertension and blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl. 3):e184–e185. doi: 10.1097/01.hjh.0000940780.76966.45

**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**


1. Kuryata Olexandr, Frolova Yevheniia, Stadnyk Olexandr, Semenov Viktor. Clinical course of COVID-19 depending on presence of hypertension and blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl. 3):e184–e185. doi: 10.1097/01.hjh.0000940780.76966.45.
2. Курята О.В., Стаднік О.І., Семенов В.В. Артеріальна гіпертензія та динаміка трансформуючого фактора росту бета-1 у пацієнтів у постковідному періоді. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. 2024.
3. Курята О.В., Стаднік О.І. Ендотелій як потенційна фармакологічна мішень при серцево-судинних захворюваннях. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». 2024.
4. Курята О.В., Стаднік О.І. Взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією та рівнем трансформуючого фактора росту бета-1. Постерна доповідь. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». 2024.
5. Курята О.В., Стаднік О.І. Артеріальна гіпертензія у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19). Матеріали конференції «Респіраторні читання 2024». 2024.
6. Курята О.В., Стаднік О.І. Артеріальна гіпертензія та ішемія міокарда: спільні мішені впливу. Постерна доповідь. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». 2023.
7. Семенов В.В., Стаднік О.І. Контроль артеріального тиску у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). Постерна доповідь. Матеріали конференції «Респіраторні читання 2023». 2023.

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ


  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Міська клінічна лікарня №4» ДМР  
 Наталія ВУТ  
 «16» грудня 2025 р. М.П.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів дисертаційного дослідження у практичну діяльність**  
**КНП «Міська клінічна лікарня №4» ДМР**

1. Найменування результатів, що впроваджуються: «Комплексний підхід до виявлення та корекції когнітивних і тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після COVID-19: скринінг (MMSE/PHQ-9/SSS-8) та додаткова терапія комбінацією L-аргінін + L-карнітин + коензим Q10».
2. Автор (здобувач), установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет. Адреса: 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 766-48-48.  
О.В. Курята, О.І. Стаднік.
3. Підстава (джерело) інформації: Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування / О.В. Курята, О.І. Стаднік // Сімейна Медицина. Європейські практики. – 2024. - №1 – с.44 - 51
4. Місце впровадження: відділення реабілітації.
5. Загальна кількість спостережень: 53.
6. Суть впровадження та практичний ефект: Впровадження запропонованого підходу (скринінг MMSE/PHQ-9/SSS-8 та, за показаннями, підсилення стандартної терапії комбінацією L-аргінін + L-карнітин + коензим Q10) забезпечило клінічно значиме покращення стану пацієнтів у постковідному періоді: відмічено додаткове зниження САТ на 4,3% і ДАТ на 4,1% (із збереженням ефекту на контрольному візиті), а також зниження ЧСС на 7,4% у порівнянні з контрольною групою; частка пацієнтів без когнітивних порушень (MMSE) зросла до 78,5% (проти 32% у контрольній групі); кількість пацієнтів без ознак депресії (PHQ-9) була на 11,8% вищою, а за шкалою SSS-8 показники «мінімального/низького дискомфорту» покращились на 8,4% та 12,5% відносно групи контролю.
7. Період впровадження: з «16» грудня 2025 р. по «16» грудня 2026 р.
8. Зауваження/пропозиції: \_\_\_\_\_

**Погоджено:**Завідувач відділення Нікіта АЛІБ /ПІБ/ підпис Медичний директор Тетяна Курята /ПІБ/ підпис Автор Олександр СТАДНИК /ПІБ/ підпис 

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Генеральний директор  
КНП «МКЛ №16» ДМР  
Олег ХАСЦІЄВ  
/підпис/  
2025 р. М.П.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів дисертаційного дослідження у практичну діяльність**  
**КНП «МКЛ №16» ДМР**

1. Найменування результатів, що впроваджуються: «Комплексний підхід до виявлення та корекції когнітивних і тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після COVID-19: скринінг (MMSE/PHQ-9/SSS-8) та додаткова терапія комбінацією L-аргінін + L-карнітин + коензим Q10».
2. Автор (здобувач), установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет. Адреса: 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 766-48-48.  
О.В. Курята, О.І. Стаднік.
3. Підстава (джерело) інформації: Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування / О.В. Курята, О.І. Стаднік // Сімейна Медицина. Європейські практики. – 2024. - №1 – с.44 - 51
4. Місце впровадження: КНП «МКЛ №16», відділення: терапевтичне.
5. Загальна кількість спостережень: 53.
6. Суть впровадження та практичний ефект: Впровадження запропонованого підходу (скринінг MMSE/PHQ-9/SSS-8 та, за показаннями, підсилення стандартної терапії комбінацією L-аргінін + L-карнітин + коензим Q10) забезпечило клінічно значиме покращення стану пацієнтів у постковідному періоді: відмічено додаткове зниження САТ на 4,3% і ДАТ на 4,1% (із збереженням ефекту на контрольному візиті), а також зниження ЧСС на 7,4% у порівнянні з контрольною групою; частка пацієнтів без когнітивних порушень (MMSE) зросла до 78,5% (проти 32% у контрольній групі); кількість пацієнтів без ознак депресії (PHQ-9) була на 11,8% вищою, а за шкалою SSS-8 показники «мінімального/низького дискомфорту» покращились на 8,4% та 12,5% відносно групи контролю.
7. Період впровадження: з «16» грудня 2025р. по «16» грудня 2026р.
8. Зауваження/пропозиції: \_\_\_\_\_

**Погоджено:**

Завідувач відділення Радченко С.М. /ПІБ/ підпис [підпис]  
Медичний директор [підпис] /ПІБ/ підпис Вернадський О.В.  
Автор Олександр СТАДНИК /ПІБ/ підпис [підпис]