УДК 616.12-03: 577.1: 578.834 (045.6)
DOI: http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.6.718

Вплив перенесеного супутнього захворювання на COVID-19 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на функцію ендотелію, маркери системного запалення і субпопуляції клітин крові у віддаленому періоді спостереження

О.М. Пархоменко [1], О.А. Скаржевський [1], В.М. Кирик [1, 2], О.В. Шумаков [1], Д.В. Хомяков [1]

[1] ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ
[2] ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити перебіг захворювання, стан ендотеліальної функції, внутрішньосерцевої гемодинаміки та реакції імунної системи у віддаленому періоді після перенесеного інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) у хворих із супутнім захворюванням на COVID-19 для розроблення персоніфікованих підходів до лікування.

Матеріали і методи. Обстежено когорту хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) через 40–48 місяців після перенесеного STEMI: 60 осіб, з них 85 % чоловіків, середній вік (61,0±1,3) року. Частина хворих (група 1) проходила лікування у 2019 році до пандемії COVID-19 (n=30), тоді як інша частина (група 2) – у період пандемії у 2020–2022 роках (n=30) і мала супутню документовану інфекцію вірусом SARS-CoV-2. У дослідження не залучали хворих із цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, онкологічними захворюваннями, хронічними запальними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю високого класу, анемією. Обстежена вибірка хворих була отримана в результаті скринінгу 807 пацієнтів. Усім хворим проводили комплекс клініко-лабораторних і інструментальних досліджень: ретельний збір анамнезу з визначенням документованих епізодів перенесеного COVID-19, вакцинацій, загострень перебігу ІХС, лікування, проведення ультразвукового дослідження серця, проби з ендотелійзалежною вазодилатацією (ЕЗВД), загальнолабораторних досліджень, а також імунофенотипування субпопуляцій клітин крові методом проточної цитометрії за маркерами CD3, CD4, CD8, CD31, CD34, CD38, CD309.

Результати. Хворі обстежених груп не відрізнялися за віком, основними клініко-анамнестичними даними (зокрема за частотою реєстрації перенесеного COVID-19 і вакцинацій), усі мали високу прихильність до лікування. За даними проби з ЕЗВД, порушення функції ендотелію реєстрували у 70 % хворих в обох групах, а середні значення проби в групах були зіставні. Біохімічні показники крові також не відрізнялися, як і маркери запалення: рівень С-реактивного протеїну, швидкість осідання еритроцитів, відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів та тромбоцитів до лімфоцитів. Проведення кореляційного аналізу проби з ЕЗВД з визначеними маркерами запалення не виявило статистично значущої залежності результатів проби від рівня цих показників. Проте імунофенотипування субпопуляцій клітин крові виявило наявність статистично значущих розбіжностей між групами. У хворих, які перенесли STEMI із супутнім

Пархоменко Олександр Миколайович,
чл.-кор. НАМН України, проф., зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ
ORCID ID: 0000-0002-3563-9627
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 1 грудня 2025 року

Parkhomenko Oleksandr Mykolayovych, Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, D. Med. Sc., Prof., Head of the Department of Intensive Care and Resuscitation of the National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinic and Regenerative Medicine» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-3563-9627
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

Received on 01.12.2025

© О.М. Пархоменко, О.А. Скаржевський, В.М. Кирик, О.В. Шумаков, Д.В. Хомяков, 2025

COVID-19 (група 2), було менше Т-лімфоцитів, частіше реєстрували незрілі форми Т-лімфоцитів, тоді як рівні і Т-хелперів, і Т-супресорів та їх співвідношення не відрізнялися. При цьому була збільшена кількість клітин-прогеніторів гемопоетичного ряду, активованих Т- і В-лімфоцитів, підвищена кількість клітин з рецепторами до ендотеліального фактора росту судин (VEGF). У хворих цієї групи не спостерігали статистично значущих кореляцій результатів проби з ЕЗВД ні з одним із клініко-лабораторних і інструментальних параметрів та з результатами фенотипування субпопуляцій клітин крові. При порівнянні груп хворих зі значно зниженою функцією ендотелію (значення проби менше за середні показники) виявлено, що у хворих групи 2 була підвищена кількість моноцитів, знижена кількість лімфоцитів, збільшена популяція активованих Т- і В-лімфоцитів, незрілих Т-лімфоцитів одночасно з підвищенням маркерів репарації (CD309+ ендотеліальних прогеніторів) на тлі відсутності змін маркерів активації й ушкодження ендотелію судин.

Висновки. Проведене дослідження в ретельно відібраної групи хворих на ІХС, які в минулому перенесли STEMI, виявило негативні наслідки його поєднання з COVID-19. При реєстрації схожих клініко-інструментальних і лабораторних характеристик виявлено порушення механізмів регуляції функції ендотелію, дисфункцію імунної системи із формуванням прозапального клітинного фенотипу на тлі ушкодження судин і вторинної активації проангіогенного репаративного потенціалу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, COVID-19, віддалений період, функція ендотелію, системне запалення, субпопуляції клітин крові.

Проблема прогресування хронічних патологій після перенесеного захворювання на COVID-19 загальновідома [1]. Це стосується і виникнення віддалених серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій, як клінічно значущим, так і безсимптомним [2]. Кожен епізод перенесеного вірусного захворювання призводить до порушень у регуляції метаболічних процесів, стимуляції прооксидантного стресу, дисфункції імунної системи, розладів у регуляції генів, що мають значення для прискорення патологічних процесів на тлі атеросклерозу судин [3]. Клінічні дослідження останніх років свідчать, що поєднання загострення ішемічної хвороби серця (ІХС) у вигляді гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) на тлі інфекції вірусом SARS-CoV-2 має негативні прогностичні наслідки не тільки для госпітального періоду хвороби, а й для віддаленого періоду після виписування зі стаціонару [4-7].

Відомо, що основними маркерами можливого розвитку віддалених ускладнень у таких хворих є вік пацієнтів, супутній цукровий діабет (ЦД), наявність серцевої недостатності (СН), хронічної хвороби нирок (ХХН). У хворих зі STEMI в період активної фази пандемії (2020–2021 роки) внаслідок об'єктивних і суб'єктивних чинників спостерігалося порушення в логістиці надання невідкладної допомоги із затримкою проведення своєчасної діагностики, госпіталізації хворих, здійснення реваскуляризації міокарда і призначення необхідної медикаментозної терапії, що призводило до збільшення ушкодження серця, розвитку СН і формування анатомічного субстрату загрозливих для життя шлуночкових аритмій. Комбінація наведених факторів із клінічно значущою коморбідністю формує популяцію хворих з екстремально високим серцево-судинним ризиком і після виписування зі стаціонару. Виконання рекомендованих методів лікування і проведення вакцинації є запорукою зниження ризику виникнення ускладнень [8].

Для оцінювання ступеня ризику в таких хворих рекомендовано використовувати біохімічні маркери (рівні холестерину, С-реактивного протеїну (С-РП), глікованого гемоглобіну, креатиніну крові) та інструментальні дані (показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, функцію ендотелію судин). Саме наявність і ступінь вираження дисфункції ендотелію (ДЕ) за даними проби з ендотелійзалежною вазодилатацією (ЕЗВД) плечової артерії вважають адекватним і доступним маркером для оцінювання серцево-судинного ризику в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, зокрема і при гострому інфаркті міокарда [9]. Слід зазначити, що ці висновки були отримані в період до виникнення пандемії коронавірусної хвороби і в мирний час. Водночас частота реєстрації порушення функції ендотелію і зв'язок з маркерами запалення та субпопуляціями клітин крові у віддалені терміни після перенесеного STEMI із супутнім COVID-19 не досліджені.

Вирішення цього питання має не тільки наукове значення, а й практичну складову – сприятиме розробленню новітніх методів персоніфікованого оцінювання серцево-судинного ризику у хворих на ІХС. Певна складність у дослідженні означеної проблеми полягає в методології побудови наукового пошуку, коли для оцінювання віддаленого впливу поєднання негативних факторів коронарної катастрофи і важкої вірусної інфекції слід перевірити і відкинути наявність у хворих клінічно значущих супутніх захворювань, здатних впливати на розвиток ДЕ і прогноз. Тому оптимальним методом

пошуку пацієнтів для такого дослідження є скринінг великої кількості хворих, які лікувалися в стаціонарі з приводу STEMI і були виписані з лікарні, а також не мали на той час діагностованих ЦД, хронічної СН, ХХН, онкологічних захворювань, анемії. Важливим є вилучення із дослідження пацієнтів, у яких ці захворювання виникають у період після виписування і до візиту залучення з проведенням усього комплексу обстежень. Отже, завдяки такому підходу буде можливість відкинути вплив супутньої патології на розвиток ДЕ та оцінити віддалений вплив факторів інфекції вірусом SARS-CoV-2 при поєднанні її зі STEMI в умовах високої прихильності до лікування, проведення рекомендованих схем вакцинації.

Мета роботи – оцінити перебіг захворювання, стан ендотеліальної функції, внутрішньосерцевої гемодинаміки та реакції імунної системи у віддаленому періоді після перенесеного інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих із супутнім захворюванням на COVID-19 для розроблення персоніфікованих підходів до лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Відбір пацієнтів згідно з планом дослідження, яке має ретроспективний характер, проводили поетапно. У 2024 році була обстежена перша група пацієнтів (1 – група порівняння), для формування якої з бази даних відділу інтенсивної терапії та реанімації ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» за період з 1 січня 2019 до 1 березня 2020 року (час до початку епідемії COVID-19 в Україні) було відібрано 390 хворих, яким проводили лікування з приводу STEMI і які були виписані зі стаціонару. З цієї когорти пацієнтів були вилучені ті, які мали супутні захворювання із суттєвим негативним впливом на перебіг післяінфарктного періоду: ЦД, онкологічні захворювання, хронічні запальні захворювання, хронічна СН високого функціонального класу, ХХН, важка анемія. Було відібрано 188 хворих, але зі 139 із них не встановлено зв'язок. Відмовилося від обстеження 10 пацієнтів, а із тих, хто погодився обстежуватися (39 хворих), 30 пацієнтів було залучено в дослідження.

У 2025 році аналогічним чином підбирали другу групу пацієнтів (2 – основна група), яким проводили лікування в період активної фази пандемії – з 1 квітня 2020 року до 24 лютого 2022 року (час від початку в Україні епідемії COVID-19 до початку повномасштабної війни). Із 417 виписаних хворих, які мали STEMI, було відібрано 131 пацієнта із документованою за даними експрес-тестів і рівнів антитіл супутньою інфекцією вірусом SARS-CoV-2, але із 93 із них не вдалося встановити зв'язок. При безпосередньому контакті відмовилося від обстеження 5 пацієнтів, а із тих, хто погодився обстежуватися (33 хворих), залучено в дослідження 30 пацієнтів.

Остаточне рішення про залучення в дослідження базувалося на відсутності наведених критеріїв незалучення на момент візиту пацієнта в клініку і отриманні письмової згоди на проведення комплексу обстежень. Дослідження було затверджено комітетом з етики ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» (протокол № 1-23 від 17 вересня 2024 року).

Отже, було сформовано дві рівнозначні групи із 60 пацієнтів *(табл. 1)*, які перенесли STEMI в період до пандемії COVID-19 (група 1), а інші – на тлі пандемії і мали супутню гостру вірусну інфекцію в поєднанні зі STEMI (група 2). Усі хворі були обстежені через 40–48 міс після госпіталізації.

Усі візити здійснювали в ранкові години (з 8:00 до 10:00). Під час візиту проводили ретельне ретроспективне дослідження перебігу ІХС після виписування зі стаціонару, фіксували перенесені документовані випадки захворювання на COVID-19 та вакцинацій (за даними НСЗУ та згідно з медичними документами). Кров для загальноклінічних аналізів та цитологічних досліджень набирали натще. У комплекс клініко-лабораторних і інструментальних досліджень входили визначення стандартних антропометричних показників, вимірювання артеріального тиску після 10 хвилин перебування в спокої сидячи, реєстрація стандартної ЕКГ, проведення ультразвукового дослідження серця, проби з потокозалежною вазодилатацією.

Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері SSH-880CV Aplio Artida (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія), застосовували 2D-режим, М-режим та допплерографію. Кінцеводіастолічний об'єм (КДО), кінцевосистолічний об'єм (КСО) та фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) розраховували за методом Сімпсона у двох площинах. Також оцінювали товщину стінок лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя (ЛП). Вивчення діастолічних властивостей міокарда проводили на основі характеристик трансмітрального потоку при наповненні ЛШ. Оцінювали відношення максимальної швидкості хвилі раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості хвилі пізнього діастолічного наповнення (Е/А) [10].

Функцію ендотелію оцінювали за допомогою класичної проби з ЕЗВД плечової артерії за даними ультразвукового дослідження. Ця проба визначає здатність артерій відповідати вивільненням ендо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з ішемічною хворобою серця, залучених у дослідження*

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
Вік, роки (M±m)	62,10±1,85	61,70±1,96
Чоловіки	27 (90 %)	24 (80 %)
Індекс маси тіла, кг/м^2 (M±m)	28,4±0,9	30,9±0,9
Стенокардія	15 (50 %)	12 (40 %)
СН (I–II ФК за NYHA)	19 (63,3 %)	12 (40 %)
Артеріальна гіпертензія	11 (36,7 %)	11 (36,7 %)
Периферійний атеросклероз	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)
Курці на час залучення	6 (20 %)	6 (20 %)
Анамнез після виписування до залучення:		
Повторний інфаркт міокарда	3 (10 %)	1 (3,3 %)
Коронароангіографія	11 (36,7 %)	11 (36,7 %)
Реваскуляризація міокарда (стентування, АКШ)	8 (26,7 %)	7 (23,3 %)
Госпіталізація з приводу серцево-судинної патології	12 (40,0 %)	17 (56,7 %)
Захворювання на COVID-19 після виписування	16 (53,3 %)	21 (72,4 %)
Вакцинація (COVID-19)	18 (60,0 %)	25 (83,3 %)
Систематичне лікування	30 (100 %)	28 (93,3 %)
Бета-адреноблокатори	24 (80,0 %)	28 (93,3 %)
ІАПФ/БРА	21 (70,0 %)	26 (86,6 %)
Діуретики	3 (10,0 %)	3 (10,0 %)
АМКР	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)
Статини	26 (86,6 %)	27 (90,0 %)
Езетиміб	4 (13,3 %)	5 (16,6 %)
Антагоністи Ca^{2+}	2 (6,7 %)	7 (23,3 %)
Ацетилсаліцилова кислота	18 (60,0 %)	16 (53,3 %)
Клопідогрель	13 (43,3)	11 (36,7 %)

* Різниця між групами для всіх показників статистично не значуща (p>0,05). СН – серцева недостатність; ФК – функціональний клас; АКШ – аортокоронарне шунтування; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

теліального оксиду азоту (NO) під час реактивної гіперемії (потокозалежне вивільнення) [11].

Також проводили загальноклінічні лабораторні дослідження: визначення рівня глікованого гемоглобіну, показників ліпідного обміну (загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ)), глюкози, креатиніну, трансаміназ у сироватці крові. Їх виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі «А-25» (реагенти виробництва Bio Systems). Для визначення рівня С-РП у плазмі крові використовували напівавтоматичний біохімічний аналізатор BTS-350 (Bio+Systems, Іспанія), а для показників розгорнутого загального аналізу крові – гематологічний автоматичний аналізатор Elite 3 (ERBA, Чехія).

Для імунофенотипування клітин крові методом проточної цитометрії використовували кон'юговані з флуорохромами моноклональні

Таблиця 2

Порівняльна характеристика хворих груп дослідження за основними інструментальними показниками (M±m)*

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
ЧСС у спокої, за 1 хв	66,2±2,0	66,1±1,7
САТ, мм рт. ст.	133,5±2,3	134,8±2,6
ДАТ, мм рт. ст.	81,5±1,7	82,5±1,7
КДО, мл	128,3±6,4	122,4±6,4
КДІ, мл/м^2	62,3±2,9	60,1±3,5
КСО, мл	61,8±5,4	60,5±5,1
КСІ, мл/м^2	29,8±2,4	29,8±2,8
ФВЛШ, %	53,7±1,7	52,7±1,8
ТЗСЛШд, мм	1,08±0,03	1,07±0,03
ТМШП, мм	1,17±0,03	1,26±0,14
ЛП, см	4,06±0,06	3,95±0,08
Е, м/с	0,65±0,02	0,69±0,03
Е/А	1,13±0,08	1,16±0,07
Проба з ЕЗВД, %	8,47±0,61	7,50±0,83
Відсоток хворих з результатом проби понад 10 %	9 (30,0 %)	9 (30,0 %)

* Різниця між групами для всіх показників статистично не значуща (p>0,05). ЧСС – частота скорочень серця; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КСІ – кінцевосистолічний індекс; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ЛП – розмір лівого передсердя; Е – максимальна швидкість хвилі раннього діастолічного наповнення; А – максимальна швидкість хвилі пізнього діастолічного наповнення; ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація.

мишачі антитіла проти антигенів людини (усі – BD Pharmingen, Becton Dickinson, США): FITC CD45 (кат. 555482), APC-Cy7 CD45 (кат. № 557833), FITC CD3 (кат. № 555339), PE CD4 (кат. № 555347), PE-Cy7 CD8 (кат. № 566858), PE CD34 (кат. № 555822), Alexa 647 CD31 (кат. № 558094), CD38 BV510 (кат. № 569456), PE VEGFR2/CD309 (кат. № 571194). До 100 мкл крові додавали антитіла в робочих об'ємах, рекомендованих виробником, та інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі в захищеному від світла місці. Після інкубації лізували еритроцити за допомогою розчину BD Pharm Lyse, 10X concentrate (кат. № 555899, BD Pharmingen, США) та відмивали шляхом центрифугування при 300 g протягом 5 хв. Зразки аналізували на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BD FACSAria за допомогою програмного забезпечення BD FACSDiva 6.1.2 (Becton Dickinson, США) за розробленими раніше протоколами [12]. Для кожного зразка записували щонайменше 300 тис. CD45-позитивних лейкоцитів.

При фенотипуванні визначали відносний вміст субпопуляцій клітин: Т-лімфоцити (CD^{3+} клітини серед лімфоцитів, %), імунорегуляторні Т-хелпери ($CD4^+8^-$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %), цитотоксичні Т-супресори ($CD4^-8^+$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %), незрілі подвійно-позитивні Т-лімфоцити ($CD4^+8^+$ клітини серед CD3+ лімфоцитів, %), гемопоетичні прогеніторні клітини – HPCs ($CD45^{dim}CD34^+$ клітини серед лейкоцитів, %), ендотеліальні клітини та наївні Т-лімфоцити, що експресують молекули адгезії ендотеліальних клітин тромбоцитів (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) ($CD45^{low}CD31^+$ клітини серед лейкоцитів, %), десквамовані циркулюючі клітини ендотелію з високою експресією CD31 ($CD31^{hi}$ клітини серед лейкоцитів, %), активовані Т- і В-лімфоцити, плазматичні клітини ($CD31^-CD38^+$ клітини серед лейкоцитів, %), ендотеліальні прогенітори з експресією рецепторів ендотеліального фактора росту судин (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2) ($CD309^+$ клітини серед лейкоцитів, %). Абсолютний вміст

Таблиця 3

Порівняльна характеристика хворих груп дослідження за основними лабораторними показниками (M±m)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	p
Гемоглобін, г/л	136,5±3,1	140,2±2,8	p>0,05
Креатинін, мкмоль/л	83,3±3,4	88,2±3,7	p>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	302,8±11,6	317,1±14,8	p>0,05
ЛДГ, Од/л	392,6±12,9	382,3±12,3	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,15	5,74±0,12	p<0,01
Глікований гемоглобін, %	5,38±0,07	5,64±0,09	p<0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,31±0,20	3,94±0,20	p>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,08	1,20±0,05	p>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,46±0,18	1,94±0,16	p<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,34±0,17	1,85±0,37	p>0,05
С-РП, мг/л	3,18±0,92	3,40±1,02	p>0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$/л	6,90±0,33	6,50±0,25	p>0,05
Моноцити, $\cdot 10^9$/л	0,45±0,05	0,49±0,05	p>0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9$/л	2,27±0,16	1,89±0,12	p<0,05
Гранулоцити, $\cdot 10^9$/л	4,18±0,28	4,12±0,23	p>0,05
Тромбоцити, $\cdot 10^9$/л	213,4±7,6	203,0±5,8	p>0,05
Ширина розподілу тромбоцитів за розміром, %	36,0±2,3	36,4±2,4	p>0,05
ШОЕ, мм/год	8,67±1,00	8,33±1,01	p>0,05
NLR	2,00±0,14	2,50±0,33	p>0,05
PLR	107,0±8,7	126,1±12,7	p>0,05

ЛДГ – лактатдегідрогеназа; ХС – холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; С-РП – С-реактивний протеїн; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; NLR – відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів; PLR – відношення кількості тромбоцитів до лімфоцитів.

Т-лімфоцитів ($\cdot 10^3$/мкл) розраховували за вмістом лейкоцитів, визначеним на гематологічному аналізаторі. Фенотипування клітин крові виконане у відділі клітинних і тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів програм Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) та Microsoft Excel 2016 з використанням методів описової статистики: t-критерій Стьюдента, критерії Манна – Вітні та Вілкоксона, коефіцієнти кореляції Пірсона (для випадків нормального розподілу) і Спірмена (для випадків ненормального розподілу), тест χ^2 та точний тест Фішера. Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ

При проведенні порівняльного аналізу клініко-анамнестичних характеристик хворих значущих відмінностей не виявлено *(табл. 2)*. Подальше зіставлення хворих обох груп свідчило про реєстрацію тотожних показників артеріального тиску, структурно-функціональних характеристик серця за даними ехокардіографії *(див. табл. 2)*. Результати проби з ЕЗВД також не відрізнялися в групах хворих ((8,47±0,61) проти (7,50±0,83) %, p>0,05).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників крові хворих груп дослідження за цитологічними маркерами (M±m)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	p
Імунофенотипування клітин крові			
$CD3^+$ клітини, $\cdot 10^3$/мкл	1,47±0,10	1,16±0,07	p<0,05
$CD3^+$ клітини серед лімфоцитів, %	64,64±1,34	62,79±1,75	p>0,05
$CD4^+8^-$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %	64,28±2,08	68,16±1,69	p>0,05
$CD4^-8^+$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %	29,23±1,93	25,93±1,45	p>0,05
$CD4^+8^+$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %	0,67±0,13	1,53±0,40	p<0,05
$CD45^{dim}CD34^+$ клітини серед лейкоцитів, %	0,018±0,002	0,027±0,003	p<0,05
$CD45^{low}CD31^+$ клітини серед лейкоцитів, %	1,20±0,22	1,32±0,03	p>0,05
$CD31^{hi}$ циркулюючі десквамовані ендотеліальні клітини серед лейкоцитів, %	0,085±0,042	0,086±0,012	p>0,05
$CD31^-CD38^+$ клітини серед лейкоцитів, %	3,50±0,29	6,10±0,39	p<0,001
$CD309^+$ клітини серед лейкоцитів, %	0,027±0,014	0,183±0,032	p<0,001

Дані лабораторного обстеження наведені в *табл. 3*. З огляду на те що в дослідження не залучали хворих з ЦД та ХХН, значення креатиніну були в межах вікової норми і у групах не відрізнялися, хоча рівні глюкози і глікованого гемоглобіну були дещо вищими у хворих групи 2, але не відповідали критерію встановлення діагнозу ЦД. Водночас, з огляду на статистично незначущо підвищений індекс маси тіла в цих хворих, є припущення щодо вірогідного порушення толерантності до глюкози. Слід зазначити, що у хворих обох груп, незважаючи на регулярний прийом ліпідознижувальної терапії і статистично значуще нижчі рівні ХС ЛПНЩ у хворих групи 2, вони є вищими за рекомендовані для пацієнтів із високим і екстремально високим серцево-судинним ризиком. Подальший аналіз лабораторних показників не виявив статистично значущих розбіжностей між групами хворих, за винятком меншої абсолютної кількості лімфоцитів у хворих групи 2.

За даними показників активації системного запального процесу (С-РП, ШОЕ, NLR, PLR) статистично значущих відмінностей між хворими обстежених груп не спостерігали. Кореляційний аналіз проби ЕЗВД з визначеними маркерами запалення також не виявив статистично значущої залежності результатів проби від рівня цих показників. Цей факт може свідчити про те, що незначно підвищений рівень С-РП (незначна активація системного запалення) у стабільних хворих на ІХС у віддалені строки після перенесеного гострого коронарного синдрому не впливає на біодоступність оксиду азоту і результати проби з ЕЗВД.

Наступний етап дослідження стосувався порівняння вмісту субпопуляцій клітин крові, які були визначені шляхом імунофенотипування *(табл. 4)*. Переважно це клітини лімфоцитарної ланки імунної системи (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-супресори, незрілі Т-лімфоцити), ендотеліальні клітини та наївні Т-лімфоцити, що експресують молекули адгезії для тромбоцитів (важливі для формування білого тромбу в судинах з атеросклерозом), циркулюючі в крові клітини ендотелію, активовані Т- і В-лімфоцити, плазматичні клітини (біомаркери активації імунної системи), а також клітини з високою експресією рецепторів до VEGF (ендотеліальний фактор росту судин). Відзначено, що у хворих, які в минулому перенесли COVID-19 разом зі STEMI, абсолютний вміст Т-лімфоцитів був меншим, частіше виявляли незрілі форми подвійно-позитивних $CD4^+8^+$ Т-лімфоцитів, у той час як рівні і Т-хелперів, і Т-супресорів та їх співвідношення не відрізнялися. При цьому відносна кількість клітин-прогеніторів гемопоетичного ряду була збільшена, як і активованих Т- і В-лімфоцитів, на тлі підвищення відносної кількості клітин з рецепторами до VEGF.

Графічне зображення отриманих результатів більш наочно відображає отриману різницю між показниками фенотипування клітин крові *(рисунок)*.

Надалі був проведений кореляційний аналіз результатів проби з ЕЗВД з усіма досліджуваними

параметрами у хворих обох груп. Пацієнти, які перенесли STEMI до періоду пандемії (група 1), мали помірну позитивну кореляцію цього показника з відносним вмістом субпопуляції клітин крові, з маркерами активації ендотелію ($CD45^{low}CD31^{+}$; r=0,56; p<0,05), але негативну – із загальною кількістю лейкоцитів крові (r=–0,51; p<0,05) та кількістю незрілих подвійно-негативних Т-лімфоцитів ($CD4^{+}8^{+}$; r=–0,30; p<0,05). У хворих групи 2, які перенесли в анамнезі STEMI із супутнім COVID-19, не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків результатів проби із жодним із клініко-лабораторних і інструментальних параметрів та з результатами фенотипування субпопуляцій клітин крові. Отримані результати висвітлюють той факт, що у хворих групи 1 є можливий вплив активації ендотелію і затримки дозрівання Т-лімфоцитів у тимусі на розвиток дисфункції ендотелію, а у хворих групи 2 така залежність втрачається.

На наступному етапі роботи в обох групах був проведений подальший аналіз результатів проби з ЕЗВД, в якому порівняли хворих зі значно порушеною функцією ендотелію. Їх відібрали за результатами проби з показниками ЕЗВД, меншими за середні значення *(табл. 5)*.

Останній порівняльний аналіз у хворих зі значним порушенням функції ендотелію у хворих обох груп виявив подібну частоту госпіталізацій. При цьому сумарна частота реєстрації повторного інфаркту міокарда і реваскуляризацій міокарда у хворих групи 2 була в цифровому значенні меншою, хоча і статистично незначущою (p=0,0771). Також статистично значуще не відрізнялися рівні С-РП, ШОЕ, відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) та тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), як традиційні маркери запалення. Проте у хворих групи 2 частка моноцитів крові була статистично значущо більшою, а частка лімфоцитів – меншою, що свідчить про наявність прозапального потенціалу на клітинному рівні за участю мононуклеарів крові.

Про дисфункцію імунної системи з активацією прозапального потенціалу крові у хворих на ІХС зі

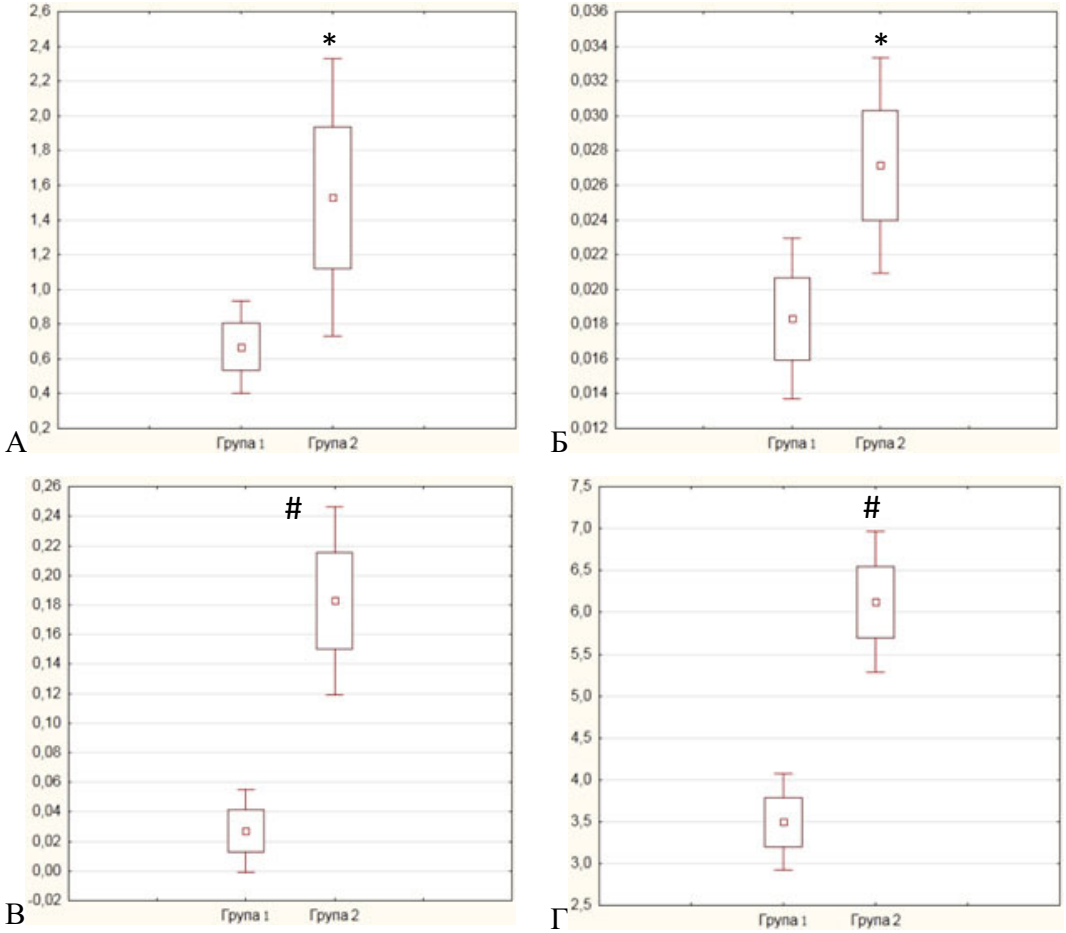

Рисунок. **Порівняльна характеристика груп пацієнтів за імунофенотипічними субпопуляціями клітин крові, % (M±m). А – $CD4^{+}8^{+}$ клітини серед $CD3^{+}$ лімфоцитів; Б – $CD45^{dim}CD34^{+}$ клітини серед лейкоцитів; В – $CD309^{+}$ клітини серед лейкоцитів; Г – $CD31^{-}CD38^{+}$ клітини серед лейкоцитів. * – p<0,05; # – p<0,001.**

Таблиця 5

Порівняння основних клініко-анамнестичних та інструментально-лабораторних характеристик у хворих з результатами проби з ендотелійзалежною вазодилатацією, нижчими за середні значення (M±m)

Показник	Група 1 (n=14)	Група 2 (n=16)	p
ЕЗВД, %	5,59±0,63	4,06±0,65	p>0,05
ЧСС за 1 хв	57,80±2,53	65,60±2,08	p<0,05
Госпіталізація з приводу серцево-судинної патології, %	57,1	56,3	p>0,05
Повторний інфаркт міокарда, %	21,4	6,3	p>0,05
Реваскуляризація, %	42,9	12,5	p>0,05
Повторний нефатальний інфаркт міокарда + реваскуляризація, %	50,0	18,8	p>0,05
Перенесений після виписування COVID-19, %	42,9	75,0	p>0,05
Вакцинація, %	57,1	81,3	p>0,05
Глікований гемоглобін, %	5,36±0,07	5,71±0,11	p>0,05
Моноцити, %	5,46±0,59	8,42±0,98	p<0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9$/л	2,22±0,03	1,86±0,17	p<0,05
$CD309^+$ клітини серед лейкоцитів, %	0,010±0,016	0,180±0,050	p<0,01
$CD45^{low}CD31^+$ клітини серед лейкоцитів, %	0,86±0,11	1,16±0,11	p<0,05
$CD31^-CD38^+$ клітини серед лейкоцитів, %	3,10±0,32	5,68±0,47	p<0,01
$CD4^+8^+$ клітини серед $CD3^+$ лімфоцитів, %	0,36±0,06	1,69±0,55	p<0,05
$CD31^{hi}$ циркулюючі десквамовані ендотеліальні клітини серед лейкоцитів, %	0,04±0,02	0,07±0,01	p<0,05
С-РП, мг/л	2,67±1,31	2,16±0,46	p>0,05
ШОЕ, мм/год	9,14±1,40	7,31±1,27	p>0,05
NLR	2,00±0,18	2,10±0,32	p>0,05
PLR	109,1±15,0	119,7±17,5	p>0,05

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація; ЧСС – частота скорочень серця; С-РП – С-реактивний протеїн; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; NLR – відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів; PLR – відношення кількості тромбоцитів до лімфоцитів.

значною дисфункцією ендотелію у віддалені строки після перенесеного STEMI у поєднанні з COVID-19 також свідчать відмінності у складі субпопуляцій клітин крові. Так, у хворих цієї групи збільшена популяція активованих Т- і В-лімфоцитів (клітини з маркером $CD31^-CD38^+$), незрілих Т-лімфоцитів (з одночасною експресією маркерів $CD4^+8^+$) одночасно з підвищенням маркерів репарації судин – підвищенням відносного вмісту ендотеліальних прогеніторів (за маркером $CD309^+$), на тлі відсутності додаткових проявів активації й ушкодження ендотелію судин за показниками $CD31^+$ субпопуляцій.

ОБГОВОРЕННЯ

Ідея проведення нашого дослідження і побудова його дизайну пов'язані з даними літератури і дослідженнями, які були проведені як під час активної фази пандемії COVID-19 у хворих з невідкладними серцевими станами і супутнім вірусним захворюванням, так і під час тривалого їх спостереження [13–15]. Підтверджено, що традиційні маркери і фактори ризику небажаного прогнозу в таких хворих відіграють провідну роль і у випадку дестабілізації серцево-судинних захворювань на тлі COVID-19. Водночас поєднання таких важких станів має вплинути на глибинні механізми прогресування хронічних захворювань, зокрема й ІХС. Одним із чинників цього процесу є ініціація прискореного старіння клітин, що призводить до порушення механізмів регуляції функціонування систем, тканин і органів [16]. Сенесценція характеризується накопиченням клітин, які втрачають здатність до мітозу, своєї функціональної активності, але продовжують жити і продукувати медіатори запалення [17, 18].

Для отримання значущого результату ми не залучали в дослідження хворих із супутньою коморбідністю, яка була б здатна вплинути на результати. Тому з наукового і практичного поглядів є актуальним вивчати вплив одночасного захворювання на COVID-19 та невідкладного стану (наприклад STEMI) на характеристики хворих у віддалені періоди спостереження. Для вивчення профілю пацієнтів ми залучили не тільки класичні дослідження серцево-судинної системи, а й специфічні методи імунофенотипування субпопуляцій клітин крові та технології оцінювання цитологічних маркерів старіння. Ця робота є фрагментом дослідження з розроблення персоніфікованих критеріїв оцінювання високого серцево-судинного ризику в умовах високого стресогенного перевантаження населення України у воєнний час.

Отримані клініко-інструментальні й загальнолабораторні дані не виявили суттєвих відмінностей у хворих досліджуваних груп. Вони мали подібний гемодинамічний профіль зі збереженою ФВ ЛШ, переважно зниженою функцією ендотелію за даними проби з ЕЗВД, збереженою функцією нирок, підвищеним рівнем холестерину (як для хворих з дуже високим ризиком), відсутністю значно підвищеної активності системного запального процесу. Це типова картина хворого із хронічним коронарним синдромом без коморбідності, який прихильний до рекомендованої терапії. Проте перед залученням у дослідження майже 50 % хворих були повторно госпіталізовані з приводу кардіальної патології, а кожен четвертий мав в анамнезі процедуру реваскуляризації міокарда зі стентуванням або шунтуванням коронарних артерій. Це свідчить, що вони мають підвищений ризик ускладнень у майбутньому. Але при цьому класична проба з визначенням функції ендотелію для скринінгу хворих з високим ризиком не дозволяє нам його оцінити – хворі обох груп мають схожі середні показники проби і частка хворих зі зниженими показниками в групах не відрізняється. Кореляційний аналіз проби з клінічними маркерами запалення не виявив асоціацій у хворих обох груп. Проте проведений аналіз результатів проби з ЕЗВД з усіма досліджуваними показниками виявив певні кореляції у хворих групи 1 при повній їх відсутності в групі хворих з перенесеним STEMI разом з COVID-19, що може свідчити про порушення механізмів регуляції функції ендотелію і зниження її діагностичної значущості. Вірогідно, що наявність перенесеного STEMI із супутнім COVID-19 у віддалені терміни після події потребує перегляду підходів до стратифікації ризику і розроблення нових стратегій для запобігання майбутнім ускладненням. Про певний оптимізм свідчать отримані дані про відмінності між групами хворих за низкою субпопуляцій клітин крові. У хворих групи 2 відзначено збільшення популяції активованих і незрілих Т-лімфоцитів крові, що може вказувати на прояви прозапального секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (senescence-associated sercerotry phenotype – SASP). Водночас у цих хворих реєстрували збільшення відносної кількості гемопоетичних прогеніторних $CD34^+$ та ендотеліальних $CD309^+$ прогеніторів з проангіогенним репаративним потенціалом, як ймовірну компенсаторну реакцію на ушкодження ендотелію судин. Враховуючи, що в пацієнтів групи 2 не виявлено відмінностей щодо рівня класичних цитологічних показників ушкодження ендотелію, підвищений рівень зазначених субпопуляцій може розглядатися як один зі сприятливих прогностичних маркерів компенсації ендотеліальної дисфункції.

Отримані результати певним чином підтверджують гіпотезу про ураження судин у хворих групи 2, прояви якого зберігаються тривалий час. Можливим поясненням цього є наявність феномену прозапального секреторного фенотипу, який може бути проявом прискореного клітинного старіння у хворих одного віку. Проведені додаткові дослідження клітинних маркерів сенесценції за рівнем асоційованої з клітинним старінням бета-галактозидази, гетерохроматинових осередків у ядрах та аналізу мікроядер під час поділу клітин крові у хворих обстежених груп (стаття подана до друку) здатні підтримати наші висновки.

Подальший аналіз хворих зі значно порушеною функцією ендотелію (результати проби з ЕЗВД менше за середні) підтверджує отримані в загальних групах дані щодо наявності тривалої активації клітинного компонента прозапальної імунної реакції у хворих, які перенесли в анамнезі STEMI і COVID-19. Збільшення в цих хворих кількості моноцитів і зменшення лімфоцитів, збільшення кількості активованих Т- і В-лімфоцитів, незрілих Т-лімфоцитів на тлі зіставної кількості Т-хелперів і Т-супресорів є ознакою дисрегуляції імунної системи, яка спостерігається в умовах ушкодження судин.

Обмеження дослідження. Основним обмеженням дослідження є його ретроспективний характер і проведення за участю хворих, які лікувалися в одній клініці. Крім того, пацієнти були обстежені в достатньо віддалений строк після перенесеної події і в них реєстрували тільки документовані епізоди захворювання на COVID-19 і вакцинацію (за даними державної електронної системи). При цьому не могли бути враховані недокументовані епізоди захворювання на COVID-19 із безсимптомним або малосимптомним перебігом хвороби.

ВИСНОВКИ

1. У віддаленому періоді після перенесеного в анамнезі інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST із супутнім захворюванням на COVID-19 або без нього хворі мають подібні клініко-лабораторні дані, результати дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки і проби з ендотелійзалежною вазодилатацією.

2. Результати проби з ендотелійзалежною вазодилатацією не корелюють із показниками запалення (С-реактивний протеїн, швидкість осідання еритроцитів, відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів і кількості тромбоцитів до лімфоцитів), а реєстрація значної дисфункції ендотелію не відповідає частоті перенесених загострень ішемічної хвороби серця і госпіталізацій із серцево-судинних причин.

3. За даними фенотипування клітин крові поєднання COVID-19 із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST в анамнезі призводить до дисфункції імунної системи з формуванням прозапального клітинного фенотипу на тлі ушкодження судин і вторинної активації проангіогенного репаративного потенціалу, що виявляється у віддалені терміни після перенесеної хвороби.

Фінансування: *дослідження виконане за грантової підтримки Національного фонду досліджень України (проєкт 2023.03/0048 «Розробка персоніфікованих критеріїв оцінки високого кардіоваскулярного ризику за маркерами клітинного старіння»).*

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., В.К.; збір матеріалу – О.С., В.К., Д.Х.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; оформлення статті – О.П.

Усі автори ознайомилися з остаточним текстом статті та погодили його.

Література

1. Hacker K. The Burden of Chronic Disease. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2024 Jan 20;8(1):112-119. https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2023.08.005
2. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Myocardial Infarction during the COVID-19 Pandemic: Long-Term Outcomes and Prognosis—A Systematic Review. Life (Basel). 2024 Jan 31;14(2):202. https://doi.org/10.3390/life14020202
3. Ghamar Talepoor A, Doroudchi M. Immunosenescence in atherosclerosis: A role for chronic viral infections. Front Immunol. 2022 Aug 17;13:945016. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945016. PMID: 36059478; PMCID: PMC9428721
4. Nanavaty D, Sinha R, Kaul D, Sanghvi A, Kumar V, Vachhani B, Singh S, Devarakonda P, Reddy S, Verghese D. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction: A National Inpatient Sample Analysis. Curr Probl Cardiol. 2024 Jan;49(1 Pt A):102030. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37573898
5. Markson FE, Akuna E, Lim CY, Khemani L, Amanullah A. The impact of COVID-19 on hospitalization outcomes of patients with acute myocardial infarction in the USA. Am Heart J Plus. 2023 Aug; 32:100305. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100305
6. Basu-Ray I, Almaddah Nk, Vaqar S, et al. Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/
7. Hilser JR, Spencer NJ, Afshari K, Gilliland FD, Hu H, Deb A, Lusis AJ, Tang WHW, Hartiala JA, Hazen SL, Allayee H. COVID-19 Is a Coronary Artery Disease Risk Equivalent and Exhibits a Genetic Interaction With ABO Blood Type. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024 Nov;44(11):2321-2333. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321001
8. Terlecki M, Wojciechowska W, Klocek M, Olszanecka A, Bednarski A, Drożdż T, Pavlinec C, Lis P, Zając M, Rusinek J, Siudak Z, Bartuś S, Rajzer M. Impact of concomitant COVID-19 on the outcome of patients with acute myocardial infarction undergoing coronary artery angiography. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 22;9:917250. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.917250
9. Novitalia B, Suryawan IGR, Subagjo A, Firdani M, Intan RE. Endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation as predictor of major adverse cardiovascular event in acute coronary syndrome. Intern J Health Sciences. 2022; 6(S9): 336-353. https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS9.12263
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, et al.; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244
11. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. JACC. 2002 Jan;39(2):257-265. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6
12. Bukreieva T, Kyryk V, Nikulina V, Svitina H, Vega A, Chybisov O, Shablii I, Mankovska O, Lobyntseva G, Nemtinov P, Skrypkina I, Shablii V. Dynamic changes in radiological parameters, immune cells, selected miRNAs, and cytokine levels in peripheral blood of patients with severe COVID-19. Biomed Rep. 2023 Mar 21;18(5):33. https://doi.org/10.3892/br.2023.1615
13. Moll-Bernardes R, Camargo GC, Silvestre-Sousa A, Barroso JM, Ferreira JR, Tortelly MB, Pimentel AL, Figueiredo ACBS, Schaustz EB, Secco JCP, et al. Immune Profile and MRI-Detected Cardiac Fibrosis and Edema in Hypertensive and Non-Hypertensive Patients with COVID-19. J Clin Med. 2024;13:7317. https://doi.org/10.3390/jcm13237317
14. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, Raveane A, Cremonesi P, Quarna J, Caccia S, Gusso L, Rusconi S, Giacomelli A, Cogliati C, Bertolini F. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with

SARS-CoV-2 RNA in severe cases. J Thromb Haemost. 2020 Oct; 18(10):2744-2750. https://doi.org/10.1111/jth.15044
15. Chioh FW, Fong SW, Young BE, Wu KX, Siau A, Krishnan S, Chan YH, Carissimo G, Teo LL, Gao F, Tan RS, Zhong L, Koh AS, Tan SY, Tambyah PA, Renia L, Ng LF, Lye DC, Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. eLife, 202110, e64909. https://doi.org/10.7554/eLife.64909
16. Chang D, Wang J, Zhu S, Shentu Y, Wang Y, Zhu P, Ono M. Cellular senescence and cell therapy in cardiovascular diseases. Stem Cell Res Ther. 2025 Nov 5;16(1):613. https://doi.org/10.1186/s13287-025-04731-6
17. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Mucoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. PLoS Biol. 2008 Dec 2;6(12):2853-68. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301
18. Wiley CD, Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. Nat Metab. 2021 Oct;3(10):1290-1301. https://doi.org/10.1038/s42255-021-00483-8

The impact of concomitant COVID-19 in patients with acute myocardial infarction on endothelial function, markers of systemic inflammation, and blood cell subpopulations in the long-term follow-up period

O.M. Parkhomenko [1], O.A. Skarzhevskyi [1], V.M. Kyryk [1, 2], O.V. Shumakov [1], D.V. Khomyakov [1]

[1] National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[2] D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess the course of the coronary artery disease (CAD), the state of endothelial function, intracardiac hemodynamics, and immune system response in the long term follow-up period after ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with concomitant COVID-19 for the development of personalized treatment approaches.

Materials and methods. A cohort of patients with CAD (n=60; 85.0 % men; mean age 61.0±1.3 years) was examined 40-48 months after STEMI. Group 1 included patients treated in 2019 before the COVID-19 pandemic (n=30), and group 2 included patients treated during the pandemic in 2020–2022 (n=30) who had documented SARS-CoV-2 infection. The study excluded patients with diabetes mellitus, chronic kidney disease, cancer, chronic inflammatory diseases, high-grade chronic heart failure, and anemia. The examined sample was obtained through screening of 807 patients. All patients underwent a set of clinical, laboratory, and instrumental examinations, which included medical history collection (documented COVID-19 episodes, vaccination history, CAD exacerbations, treatment), cardiac ultrasound, endothelium-dependent vasodilation (EDVD) testing, general laboratory tests, and immunophenotyping of blood cell subpopulations by flow cytometry using the markers CD3, CD4, CD8, CD31, CD34, CD38, and CD309.

Results. Patients in the examined groups did not differ in age or baseline clinical and anamnestic characteristics (including the frequency of documented COVID-19 and vaccination history), and all demonstrated high adherence to treatment. According to EDVD test, endothelial dysfunction was detected in 70 % of patients in both groups, and the mean test values were comparable. Biochemical blood parameters also showed no differences between the groups, nor did inflammatory markers such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, and the platelet-to-lymphocyte ratio. Correlation analysis of EDVD with inflammatory markers did not reveal any significant associations.

However, immunophenotyping of blood cell subpopulations demonstrated significant differences between the groups. In group 2 patients, who had STEMI with concomitant COVID-19, lower levels of T lymphocytes and higher numbers of immature T-cell were observed, while the levels of T-helpers, T-suppressors, and their ratio did not differ from those in group 1. At the same time, the number of hematopoietic progenitor cells, activated T- and B-lymphocytes, as well as cells expressing vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, were increased. In this group, no significant correlations were found between EDVD results and any clinical, laboratory, or instrumental parameters, nor with the results of blood cell subpopulation phenotyping.

When comparing subgroups of patients with markedly reduced endothelial function (values below the group mean), group 2 showed higher monocyte counts, lower lymphocyte counts, increased populations of activated T- and B-lymphocytes and immature T-lymphocytes, together with elevated levels of repair markers ($CD309^+$ endothelial progenitors), while markers of endothelial activation and damage remained unchanged.

Conclusions. A study conducted in a carefully selected cohort of patients with CAD who had previously experienced STEMI revealed the negative consequences of its combination with COVID-19. Despite similar clinical, instrumental, and laboratory characteristics between the groups, patients with concomitant COVID-19 demonstrated impaired mechanisms of endothelial function regulation and immune system dysfunction, characterized by the development of a pro-inflammatory cellular phenotype. These changes occurred against the background of vascular injury and were accompanied by secondary activation of proangiogenic reparative potential.

Key words: myocardial infarction, COVID-19, long-term period, endothelial function, systemic inflammation, blood cell subpopulations.