

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГОВОРНЯН АНАСТАСІЯ ВАСИЛІВНА**

УДК 616.98:578.834]-06:616.1-039.12-037:004.89

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ВІДДАЛЕНІ КАРДІОВАСКУЛЯРНІ НАСЛІДКИ**  
**КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА МОДЕЛЬ ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ**  
**НА ОСНОВІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А.В. Говорнян

Науковий керівник – Ілащук Тетяна Олександрівна, доктор медичних наук,  
професор

Чернівці – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Говорнян А.В.* Віддалені кардіоваскулярні наслідки коронавірусної хвороби та модель їх прогнозування на основі штучного інтелекту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці, 2026.

Дисертаційна робота присвячена проблемі, з якою терапевти та кардіологи дедалі частіше стикаються у щоденній практиці – віддаленим серцево-судинним наслідкам перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19). Основна ціль дослідження полягала у виявленні чинників, що визначають індивідуальний ризик таких подій, і пошук надійних підходів до його оцінки та стратифікації, необхідних для кращого розуміння механізмів їх формування задля можливої профілактики несприятливих подій. Актуальність теми зумовлена тим, що після COVID-19-асоційованої пневмонії у частини пацієнтів зберігаються ознаки системного запалення, коагуляційних порушень та ендотеліальної дисфункції, які персистують навіть після виписки зі стаціонару й можуть підтримувати підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій у постгоспітальному періоді. За таких умов популяційні алгоритми ризику не завжди відображають індивідуальний прогноз, що обґрунтовує потребу у нових підходах стратифікації ризику та прогнозування.

Метою дослідження було охарактеризувати частоту, структуру та часовий профіль віддалених серцево-судинних наслідків після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії, визначити клініко-лабораторні детермінанти формування несприятливих подій, а також розробити й оцінити модель індивідуального прогнозування на основі штучного інтелекту та нейронних мереж.

Для досягнення поставленої мети виконано проспективне лонгітюдне когортне дослідження із 18-місячним наглядом за 317 пацієнтами після стаціонарного лікування COVID-19-асоційованої пневмонії. У структурі гострого періоду переважав тяжкий перебіг – 225 (70,98%) осіб; перебіг середньої важкості зафіксовано у 76 (23,97%), критичний – у 16 (5,05%) пацієнтів. Програма включала клінічне обстеження, аналіз супутньої патології, інструментальні та лабораторні дослідження; окремо виконано поглиблений лабораторний етап із визначенням біомаркерів системного запалення та ендотеліальної активації: високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) у клінічно релевантних групах порівняння. Кінцеві точки включали великі несприятливі серцево-судинні події (MACE) (зокрема гострий коронарний синдром, гострий мозковий інсульт, тромбоемболію легеневої артерії), а також інші клінічно значущі стани: вперше діагностовану артеріальну гіпертензію, порушення ритму, синдром серцевої недостатності, хронічний коронарний синдром і запальні ураження міокарда.

За 18 місяців спостереження серцево-судинні події зареєстровано у 38,8% пацієнтів. У структурі домінували MACE – 13,6%, порушення ритму – 8,5%, уперше діагностована артеріальна гіпертензія – 6,9%, серцева недостатність – 5,0%; меншу частку становили хронічний коронарний синдром зі стенокардією, міокардит і кардіоміопатії. Часовий профіль мав виразну концентрацію: понад половину подій зафіксовано в перші 6 місяців після виписки, понад третину – у період 7-12 місяців, тоді як після 12-го місяця інтенсивність появи нових випадків істотно знижувалася. Отримані дані визначають перші 1-6 та 7-12 місяців як пріоритетний період для структурованого диспансерного спостереження та цілеспрямованого контролю факторів ризику.

Порівняльний аналіз перебігу гострої фази у пацієнтів із/без подій у віддаленому періоді показав, що формування несприятливих серцево-судинних наслідків асоціюється з більш вираженими запально-коагуляційними зрушеннями в період гострого захворювання на COVID-19-асоційовану пневмонію. У блоці оцінки незалежних предикторів і прикладної якості прогнозу побудовано

прогностичні моделі; їх дискримінаційну здатність оцінено за площею під ROC-кривою (AUC) з внутрішньою валідацією методом бутстреп-корекції (bootstrap). Для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків AUC становив 0,854 (bootstrap-скоригований – 0,838), для MACE – 0,842 (bootstrap-скоригований – 0,819), що свідчить про практично значущий рівень відмежування пацієнтів із подією від пацієнтів без події.

У межах аналізу результату лікування досліджено постгоспітальні терапевтичні стратегії та їх зв'язок із віддаленими серцево-судинними наслідками. Для кінцевої точки «будь-які серцево-судинні події» не виявлено переконливої асоціації ані для нових оральних антикоагулянтів (НОАК) (ривароксабан 10 мг), ані для антиагрегантної стратегії – ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 75–100 мг, водночас щодо MACE зафіксовано асоціацію у бік зниження ризику для НОАК у популяції клінічного перекриття: НОАК порівняно з АСК – різниця ризиків (RD) = -0,271, НОАК порівняно з контролем – RD = -0,386. Окремий аналіз, що проводився в підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом, встановив що додаткове призначення інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) дапагліфлозину по 10 мг на добу після виписки асоціювалося зі зниженням стандартизованого ризику: для усіх серцево-судинних наслідків – RD = -0,458, для MACE – RD = -0,172.

Під час додаткового лабораторного етапу дослідження у порівняльних групах встановлено статистично значуще градієнтне зростання рівня ICAM-1: у контрольній групі  $185,0 \pm 103,2$  пг/мл, при гострому мозковому інсульті без підтвердженого COVID-19 в анамнезі –  $286,8 \pm 106,3$  пг/мл, при інсульті після перенесеного COVID-19 –  $461,7 \pm 125,6$  пг/мл, при активній COVID-19-пневмонії –  $571,1 \pm 104,1$  пг/мл. Рівні hsCRP демонстрували аналогічну тенденцію: від  $3,81 \pm 4,62$  мг/л у контролі, до  $14,12 \pm 4,80$  мг/л при активній пневмонії. Виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між ICAM-1 та hsCRP ( $\rho = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ), що підтверджує гіпотезу про участь ендотеліальної активації й системного запалення в патогенезі віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19.

Окремо оцінено прогностичну цінність шкали SCORE2 як індикатора фонового серцево-судинного ризику. Встановлено помірну дискримінаційну здатність SCORE2 щодо подій після COVID-19, що підкреслює обмеження популяційних інструментів за умов інфекційно-запального тригера та пов'язаних із ним механізмів ризику.

На основі сформованого структурованого набору даних розроблено нейромережеву модель персоналізованого прогнозування серцево-судинних подій. Дані стандартизовано; дисбаланс класів враховано через вагові коефіцієнти у функції втрат; поодинокі пропуски передбачалося заповнювати середнім значенням, при цьому у фінальному наборі відібраних змінних пропущених значень не виявлено. Згортова нейронна мережа продемонструвала високу прогностичну здатність за ROC-AUC – 0,9221. Запропоновано керований підхід до вибору порогового значення: саме при отриманому рівені у 0,7956 забезпечувався режим роботи із максимальною специфічністю та високою точністю позитивного прогнозу при помірній чутливості, що є практично доцільним для виділення групи дуже високого ризику та пріоритизації ресурсів амбулаторного спостереження.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що на основі проспективного дослідження уперше для досліджуваної когорти кількісно охарактеризовано частоту, структуру та часові закономірності віддалених серцево-судинних подій, у тому числі великих несприятливих серцево-судинних подій, та обґрунтовано період їх найбільшої інтенсивності у перші 6-12 місяців після виписки. Уточнено клініко-лабораторні детермінанти індивідуального ризику і показано, що провідне значення мають маркери запальної активності, коагуляційних порушень і ендотеліальної дисфункції. Поглиблено патогенетичне обґрунтування постковідного ризику шляхом аналізу біомаркерів системного запалення та ендотеліальної активації – високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) – із встановленням їх тісного прямого кореляційного зв'язку. Вперше для дослідженої популяції проведено оцінку впливу постгоспітальних терапевтичних стратегій на виникнення віддалених серцево-судинних наслідків. Також уперше створено та оцінено модель

індивідуального прогнозування серцево-судинних подій на основі нейронної мережі, придатну для практичної персоналізованої ризик-стратифікації пацієнтів на амбулаторному етапі.

Практичне значення отриманих результатів визначається обґрунтуванням необхідності посиленого кардіоваскулярного спостереження пацієнтів після COVID-19 впродовж першого року після виписки, з пріоритетом перших 6 місяців як періоду максимальної частоти серцево-судинних подій. Практично важливим є виділення груп підвищеного ризику для інтенсивнішого контролю, насамперед пацієнтів старшого віку та осіб після тяжкого перебігу пневмонії.

Результати дозволяють запровадити клінічно доступну модель стратифікації ризику шляхом включення до плану нагляду маркерів системного запалення, активації гемостазу та ендотеліальної дисфункції із додатковим контролем показників вуглеводного обміну. Особливу практичну цінність має можливість використання розробленої моделі прогнозування на основі штучного інтелекту як інструмента підтримки клінічних рішень для пріоритизації пацієнтів дуже високого ризику задля поглибленого обстеження і частішого диспансерного нагляду. Практичне значення дослідження підтверджується також ефективним впровадженням отриманих результатів у діяльність лікувальних закладів кількох регіонів України та в освітній процес.

**Ключові слова:** COVID-19, пневмонія, серцево-судинні захворювання, великі несприятливі серцево-судинні події, хронічний коронарний синдром, гострий коронарний синдром, коморбідні захворювання, фактори ризику, біомаркери, запалення, гіперкоагуляція, ендотеліальна дисфункція, штучний інтелект, нейронні мережі, результат лікування.

## ANNOTATION

*Hovornyan A.V.* Long-term cardiovascular consequences of coronavirus disease and a model for their prediction based on artificial intelligence. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 222 "Medicine". – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The study addresses a problem that therapists and cardiologists are increasingly encountering in daily clinical practice, namely the long-term cardiovascular consequences of coronavirus disease (COVID-19). The main goal of the study was to identify the factors determining the individual risk of such events and to establish reliable approaches to their assessment and stratification, which are necessary for a better understanding of the mechanisms underlying their development as well as for possible prevention of adverse events. The relevance of this study stems from the fact that, after COVID-19-associated pneumonia, some patients continue to demonstrate signs of systemic inflammation, coagulation abnormalities, and endothelial dysfunction, which persist even after hospital discharge and may sustain an increased risk of adverse cardiovascular events during the post-hospital period. Under these conditions, population-based risk algorithms do not always adequately reflect individual prognosis, thereby substantiating the need for new approaches to risk stratification and prediction.

The aim of the study was to characterize the frequency, structure, and temporal profile of long-term cardiovascular consequences after COVID-19-associated pneumonia, to identify the clinical and laboratory determinants of adverse event development, and to develop and evaluate an individualized prediction model based on artificial intelligence and neural networks.

To achieve the aim, a prospective longitudinal cohort study with an 18-month follow-up was conducted in 317 patients after treatment for COVID-19-associated

pneumonia. In the acute phase, severe disease predominated and was observed in 225 (70.98%) patients, a moderate course was recorded in 76 (23.97%) patients, and critical – in 16 (5.05%) patients. The study program included clinical examination, assessment of comorbid pathology, instrumental and laboratory investigations; in addition, an extended laboratory assessment was performed with the determination of biomarkers of systemic inflammation and endothelial activation, namely high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), in clinically relevant comparison groups. The endpoints included major adverse cardiovascular events (MACE), in particular acute coronary syndrome, acute stroke, and pulmonary embolism, as well as other clinically significant conditions, including newly diagnosed arterial hypertension, arrhythmias, heart failure syndrome, chronic coronary syndrome, and inflammatory myocardial injury.

During the 18-month follow-up period, cardiovascular events were registered in 38.8% of patients. The event structure was dominated by MACE (13.6%), arrhythmias (8.5%), newly diagnosed arterial hypertension (6.9%), and heart failure (5.0%), whereas a smaller proportion was represented by chronic coronary syndrome with angina, myocarditis, and cardiomyopathies. The temporal profile showed a pronounced concentration of events: more than half of all events were recorded within the first 6 months after discharge, and more than one-third during months 7-12, whereas after month 12 the incidence of new cases decreased substantially. These findings identify the first 12 months after discharge, particularly the 0-6 and 7-12-month periods, as the priority period for structured follow-up and targeted risk factor control.

A comparative analysis of the acute-phase period in patients with and without events during the long-term period showed that the development of mayor adverse cardiovascular events was associated with more pronounced inflammatory and coagulation-related changes during the acute stage of COVID-19-associated pneumonia. Prognostic models were developed to assess independent predictors, and their discriminative performance was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC), with internal validation performed by bootstrap correction. For the prediction of long-term cardiovascular consequences, the AUC was

0.854 (bootstrap-adjusted 0.838), whereas for MACE it was 0.842 (bootstrap-adjusted 0.819), indicating a clinically meaningful level of discrimination between patients with and without events.

Within the treatment outcome analysis, post-hospital therapeutic strategies and their association with long-term cardiovascular consequences were investigated. For the endpoint “any cardiovascular event,” no convincing association was found for either novel oral anticoagulants (NOACs) (rivaroxaban 10 mg) or the antiplatelet strategy with acetylsalicylic acid (ASA) 75–100 mg. At the same time, with respect to MACE, an association toward risk reduction was observed for NOACs in the clinical overlap population: NOACs vs ASA risk difference (RD)=-0.271; NOACs vs control RD=-0.386. A separate analysis performed in the subgroup of patients with diabetes mellitus demonstrated that additional post-discharge administration of dapagliflozin 10 mg once daily, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2 inhibitor), was associated with a reduction in standardized risk: for all long-term cardiovascular consequences RD=-0.458, and for MACE RD=-0.172.

During the additional laboratory stage of the study, a statistically significant graded increase in ICAM-1 levels was demonstrated across the comparison groups: 185,0±103,2 pg/mL in the control group, 286,8±106,3 pg/mL in patients with acute stroke without confirmed prior COVID-19, 461,7±125,6 pg/mL in patients with stroke after COVID-19, and 571,1±104,1 pg/mL in patients with active COVID-19 pneumonia. hsCRP levels showed a similar trend, ranging from 3,81±4,62 mg/L in the control group to 14,12±4,80 mg/L in active pneumonia. A strong direct correlation between ICAM-1 and hsCRP was identified ( $\rho = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ), supporting the hypothesis that endothelial activation and systemic inflammation are involved in the pathogenesis of long-term cardiovascular consequences of COVID-19.

The predictive value of the SCORE2 scale as an indicator of baseline cardiovascular risk was also assessed separately. SCORE2 demonstrated moderate discriminative ability with respect to post-COVID events, highlighting the limitations of population-based instruments in the setting of an infection-triggered inflammatory process and its associated risk mechanisms.

Based on the structured dataset, a neural network model for individualized prediction of cardiovascular events was developed. The data were standardized; class imbalance was addressed by weighting coefficients in the loss function; isolated missing values were planned to be imputed using mean substitution, while no missing values were identified in the final set of selected variables. The convolutional neural network demonstrated high predictive performance, with an ROC-AUC of 0.9221. A guided threshold selection approach was proposed: at a threshold of 0.7956, the model achieved an operating mode with maximal specificity and high positive predictive value at moderate sensitivity, which is practically appropriate for identifying a very high-risk group and prioritizing outpatient follow-up resources.

The scientific novelty of the dissertation lies in the fact that, on the basis of a prospective study, the frequency, structure, and temporal patterns of long-term cardiovascular events, including major adverse cardiovascular events, were quantitatively characterized for the first time in the studied cohort, and the period of their greatest intensity within the first 12 months after discharge was substantiated. The clinical and laboratory determinants of individual risk were refined, and it was shown that markers of inflammatory activity, coagulation abnormalities, and endothelial dysfunction are of leading importance. The pathogenetic substantiation of post-COVID risk was further developed through the analysis of biomarkers of systemic inflammation and endothelial activation – high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) – with the demonstration of their strong direct correlation. For the first time in the studied population, the impact of post-hospital therapeutic strategies on the occurrence of long-term cardiovascular consequences was assessed. In addition, for the first time, a neural network-based model for individualized prediction of cardiovascular events, suitable for practical personalized risk stratification of patients at the outpatient stage, was developed and evaluated.

The practical significance of the obtained results is determined by substantiating the need for intensified cardiovascular follow-up of patients after COVID-19 during the first year after discharge, with priority given to the first 6 months as the period with the highest frequency of cardiovascular events. Of practical importance is the identification

of high-risk groups requiring more intensive monitoring, primarily older patients and those who experienced severe pneumonia. The findings make it possible to implement a clinically accessible risk stratification model by incorporating markers of systemic inflammation, hemostatic activation, and endothelial dysfunction into the follow-up plan, with additional monitoring of carbohydrate metabolism parameters. Of particular practical value is the possibility of using the developed artificial intelligence-based prediction model as a clinical decision support tool for prioritizing very high-risk patients for more detailed examination and more frequent follow-up. The practical significance of the study is also confirmed by the effective implementation of the obtained results in the activities of healthcare institutions in several regions of Ukraine and in the educational process.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, cardiovascular disease, major adverse cardiovascular events, chronic coronary syndrome, acute coronary syndrome, comorbidities, risk factors, biomarkers, inflammation, hypercoagulation, endothelial dysfunction, artificial intelligence, neural networks, treatment outcome.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. **Hovornyan A**, Ilashchuk T. Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2025;2:62-70. DOI: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

2. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(1):52-7. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.08 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

3. **Hovornyan AV**, Ilashchuk TO. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors: insights into predictors and biomarkers. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(3):55-63. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.08 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

*Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

4. **Hovornyan A**, Ilashchuk TO. Analysis of long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Artificial Intelligence model for risk evaluation. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 30, Issue Supplement\_1, June 2023, zwad125.328. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad125.328 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

5. **Hovornyan A**. Post-acute cardiovascular outcomes of COVID-19: Artificial Intelligence approaches for risk assessment. *Book of Abstracts LIMSC 2023* (м. Лейден, 15-19 березня 2023 р.), с.99. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження

учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

6. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Довгострокові серцево-судинні ускладнення після COVID-19: роль біомаркерів і прогностичних моделей. *Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 23–26 вересня 2025 р.). Український кардіологічний журнал, том 32, 2025, Додаток 1, с. 6. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

7. **Novornyayn A**. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19: analysis, predictors, prognosis. *Матеріали підсумкової 105-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ* (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2024:91-92. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних)

8. **Говорнян А**, Ілащук ТО, Малиш ОІ. Віддалені серцево-судинні наслідки COVID-19: прогнозування ризику за допомогою штучного інтелекту. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»* (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року). Чернівці: БДМУ, 2024:42-43. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

9. **Говорнян АВ**. Long COVID and its cardiovascular consequences: a long-term perspective. *Матеріали підсумкової 106-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету* (м. Чернівці, 3, 5, 10 лютого 2025 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2025:88. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

10. **Говорнян А**, Ілащук ТО. Прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків COVID19: роль машинного навчання та нейронних мереж. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»* (м. Чернівці, 5-6 листопада 2025 року). Чернівці: БДМУ, 2025:42-43. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів)

11. **Говорнян АВ**. Prediction of long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 using machine learning method. *Матеріали підсумкової 107-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету* (м. Чернівці, 2, 4, 9 лютого 2026 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2025:81. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

*Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

12. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Віддалені наслідки коронавірусної хвороби: тривалий COVID-19 і кардіоваскулярні ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2024;3(144):223-233. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.3.292858 (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

13. **Hovornyan A**, Ilashchuk T. Long-term covid outcomes and cardiovascular health: New pandemic after the pandemic? *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2025;21(03):469-478. DOI: 10.30574/wjbphs.2025.21.3.0297. (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

14. **Hovornyan A**, Ilashchuk T, Hovornyan S, Tashchuk M. Bridging the gap: integrating artificial intelligence into predictive medicine for cancer and cardiovascular diseases. *Colloquium-journal*. 2025;44(237):26-29. DOI:10.5281/zenodo.15072222 (Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИВЧЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ НАСЛІДКІВ COVID-19 ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ, ЗОКРЕМА ЗАСОБАМИ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ.....	28
1.1. Епідеміологія COVID-19 та серцево-судинних захворювань.....	28
1.2. Поняття «тривалий COVID-19» і його клінічні фенотипи.....	31
1.3. Патогенетичні механізми віддалених наслідків COVID-19.....	33
1.4. Кардіоваскулярні наслідки COVID-19: спектр, частота, прогноз.....	38
1.5. Фактори ризику та предиктори віддалених кардіоваскулярних наслідків після COVID-19.....	43
1.6. Сучасні підходи до стратифікації ризику та прогнозування віддалених кардіоваскулярних подій після COVID-19.....	48
1.7. Штучний інтелект у кардіології та при COVID-19: можливості прогнозування віддалених наслідків.....	51
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	59
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих і дизайн дослідження..	59
2.2. Методи дослідження.....	68
2.3. Розробка нейронної мережі.....	73
РОЗДІЛ 3 ДОВГОТРИВАЛІ СЕРЦЕВО-СУДИННІ НАСЛІДКИ COVID-19: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ТА РИЗИК-СТРАТИФІКАЦІЯ....	75
3.1. Характеристика клінічного перебігу пневмонії, спричиненої COVID-19 у госпітальному періоді.....	75
3.2. Віддалені серцево-судинні наслідки COVID-19: структура випадків.	79
3.3. Особливості протікання гострої фази COVID-19 в розрізі віддалених серцево-судинних наслідків захворювання.....	88
3.4. Визначення незалежних предикторів і оцінка прикладної якості прогнозу для віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19.....	90
3.5. Шкала SCORE2 як індикатор фонового серцево-судинного ризику та її прогностична цінність після COVID-19.....	104
3.6. Вплив постгоспітальних терапевтичних стратегій на серцево- судинні наслідки COVID-19.....	107
3.7. Біохімічні маркери ендотеліальної активації та системного запалення як відображення патогенетичних механізмів виникнення серцево- судинних подій після COVID-19.....	114

РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ТА КЛІНІЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ МОДЕЛІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ДЛЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ COVID-19.....	123
4.1. Обґрунтування вибору нейромережевого підходу та побудова архітектури згорткової моделі прогнозування серцево-судинних подій після COVID-19.....	123
4.2. Підготовка клініко-лабораторного набору даних і протокол навчання моделі штучного інтелекту.....	127
4.3. Результати навчання згорткової нейронної мережі та оцінка прогностичної ефективності.....	131
4.4. Практичне значення, клінічна інтерпретація та перспективи впровадження моделі у пост-COVID маршрути спостереження.....	139
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	145
ВИСНОВКИ.....	172
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	176
ДОДАТКИ.....	210

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АСК – ацетилсаліцилова кислота

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ГКС – гострий коронарний синдром

ГМІ – гострий мозковий інсульт

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіографія

Іл-6 – інтерлейкін-6

ІМТ – індекс маси тіла

іНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

НОАК – нові оральні антикоагулянти

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ХКС – хронічний коронарний синдром

ЦД – цукровий діабет

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШІ – штучний інтелект

AUC – площа під кривою

CNN – згорткова нейронна мережа

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

CRP – С-реактивний білок

D-димер – D-димер

HbA1c – глікований гемоглобін

hsCRP – високочутливий С-реактивний білок

ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1

MACE – великі несприятливі серцево-судинні події

NEWS2 – шкала раннього виявлення клінічного погіршення стану

NLR – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів

ROC – характеристична крива

ROC-AUC – площа під ROC-кривою

SARS-CoV-2 – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2

SCORE2 – шкала оцінки 10-річного серцево-судинного ризику

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала масштабним викликом для систем охорони здоров'я, зумовивши істотне навантаження на стаціонарну допомогу та формуючи довготривалі медико-соціальні наслідки, навіть після достатнього зниження інтенсивності епідемічного процесу [1-2]. Для України проблема мала додаткову вагу з огляду на перебіг ранніх етапів пандемії, особливості поширення збудника та значущі демографічні втрати, що відображено в епідеміологічних, геномних та популяційних дослідженнях [3-4]. За цих умов клінічний фокус закономірно змістився від гострої фази інфекції до оцінки віддалених наслідків, які визначають потребу в тривалому медичному супроводі та впливають на прогноз пацієнтів.

Сучасний етап розвитку проблеми COVID-19 характеризується формуванням концепції постковідного стану як окремої нозологічної одиниці. Узгоджене визначення пост-COVID-19 стану підкреслює можливість тривалого збереження симптомів після перенесеної інфекції та потребу в стандартизованому підході до клінічної ідентифікації таких пацієнтів [5]. Отже, постковідний стан слід розглядати не як «затяжне одужання», а як багатокомпонентний синдром, що може набувати тривалого перебігу та потребує прогнозування ризику ключових несприятливих подій [6-7]. Накопичені дані літератури свідчать, що постковідні симптоми можуть зберігатися впродовж тривалого періоду, формуючи стійкі функціональні обмеження та зниження якості життя [8-10]. Такий «шлейф» наслідків обґрунтовує необхідність системного нагляду за пацієнтами після перенесеного COVID-19 і водночас вимагає виділення найбільш клінічно значущих доменів ризику, які визначають прогноз і потребу в активних профілактичних стратегіях.

Особливе значення в структурі постковідних наслідків мають серцево-судинні події. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідним компонентом глобального тягаря хвороб і факторів ризику, визначаючи значну частку смертності та втрати працездатності [11-13]. Для України ризик ССЗ

залишається вкрай високим, що підтверджується медико-статистичними аналізами смертності у 2010–2020 роках [14]. Таким чином, будь-який додатковий тригер, здатний підвищувати ризик серцево-судинних подій або прискорювати реалізацію наявного ризикового профілю, має не лише клінічну, а й суспільну значущість, що продемонстровано у багатьох вітчизняних дослідженнях [15]. Дані з великих електронних медичних баз також свідчать про підвищений ризик довгострокових серцево-судинних наслідків у реконвалесцентів у всьому світі [16-18]. Сукупність цих даних формує науково обґрунтовану підставу розглядати COVID-19-асоційовану пневмонію як клінічний стан, після якого в частини пацієнтів формується підвищений ризик серцево-судинних подій, що потребує цілеспрямованого спостереження та стратифікації.

Патофізіологічне підґрунтя постковідного серцево-судинного ризику розглядається як багатокомпонентне та включає персистуюче запалення, імунну дисрегуляцію, порушення системи гемостазу та ураження ендотелію, що описано в концепції постгострого COVID-синдрому [19]. Окремі узагальнювальні роботи підкреслюють роль ендотеліальної дисфункції як ключової ланки, що поєднує запальну активацію та тромботичну схильність, із можливістю використання біомаркерів для оцінки ризику та потенційної терапевтичної корекції [20-22]. Отже, постковідний серцево-судинний ризик має біологічно обґрунтовану основу, а оцінка маркерів запалення та ендотеліальної активації може розглядатися як практичний напрям для індивідуалізації спостереження.

Водночас, медична спільнота стикається з обмеженнями традиційних підходів прогнозування. Популяційні шкали серцево-судинного ризику (зокрема SCORE2) розроблені для оцінки 10-річного ризику в загальній популяції Європи [23] і не орієнтовані на контекст інфекційно-запального тригера. Це обмежує їхню застосовність для точного індивідуального прогнозування в постковідній популяції та підсилює потребу у контекстних моделях, які враховують гетерогенність клініко-лабораторних профілів і механізмів ризику. У такій ситуації перспективним напрямом є застосування сучасних підходів штучного інтелекту для підтримки клінічних рішень. Оглядові роботи зосереджують увагу на

зростаючій ролі штучного інтелекту в кардіології, зокрема у прогнозуванні подій та інтеграції багатокomпонентних даних для персоніфікації ведення пацієнтів [24].

Отже, актуальність дисертаційного дослідження визначається значущим тягарем постковідного стану та його тривалістю, високою базовою поширеністю й смертністю від ССЗ, що робить навіть помірне підвищення ризику клінічно важливим, а також наявністю доказів підвищення ризику серцево-судинних подій після COVID-19 та патофізіологічною обґрунтованістю ролі запалення й ендотеліальної дисфункції у цьому процесі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ державної реєстрації 0120U101550), що завершилась у 2024 році, і продовжилась у рамках планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Коморбідність в клініці внутрішніх хвороб: особливості перебігу захворювань, діагностичні підходи з використанням штучного інтелекту та превентивні стратегії в час глобальних викликів» (№ держреєстрації 0125U001449) (термін виконання – січень 2025-грудень 2029. Здобувач є виконавцем фрагментів обох науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

**Мета дослідження:** покращити прогнозування довгострокового кардіоваскулярного ризику у пацієнтів після COVID-19-асоційованої пневмонії на підставі оцінки частоти, структури й часових закономірностей віддалених серцево-судинних подій та визначення їхніх клініко-лабораторних предикторів із подальшим розробленням і валідацією прогностичної моделі на основі штучного інтелекту.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати особливості перебігу гострої фази COVID-19-асоційованої пневмонії у пацієнтів з різним ступенем тяжкості на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних показників.
2. Оцінити частоту, структуру та часову динаміку віддалених серцево-судинних подій після COVID-19-асоційованої пневмонії у межах проспективного 18-місячного спостереження.
3. Визначити клінічні та анамнестичні предиктори несприятливих віддалених серцево-судинних подій та оцінити їх прогностичну значущість.
4. Оцінити вплив постгоспітальних терапевтичних стратегій на ризик віддалених серцево-судинних подій після COVID-19-асоційованої пневмонії.
5. Дослідити біохімічні маркери ендотеліальної активації та системного запалення та визначити їх зв'язок із віддаленими серцево-судинними подіями як відображення патогенетичних механізмів після COVID-19.
6. Розробити й валідизувати модель прогнозування довгострокового кардіоваскулярного ризику із застосуванням методів штучного інтелекту та глибинного навчання для індивідуальної стратифікації ризику.

**Об'єкт дослідження:** віддалені кардіоваскулярні наслідки після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії у постгоспітальному періоді.

**Предмет дослідження:** частота, структура та часові закономірності віддалених серцево-судинних подій після COVID-19-асоційованої пневмонії; клініко-лабораторні предиктори їх виникнення (включно з коморбідними захворюваннями, факторами ризику та маркерами запалення, гіперкоагуляції й ендотеліальної дисфункції); асоціації постгоспітальних терапевтичних стратегій із віддаленими серцево-судинними подіями; а також можливості індивідуального прогнозування ризику із застосуванням моделі на основі штучного інтелекту.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (збір анамнезу, оцінка скарг і симптомів, аналіз коморбідних захворювань та факторів ризику, визначення кінцевих точок у динаміці 18-місячного спостереження); фізикальні (вимірювання

артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, оцінка клінічних ознак серцевої недостатності та інших станів у постгоспітальному періоді); інструментальні (електрокардіографія та інші рутинні методи інструментальної оцінки серцево-судинної системи за клінічними показаннями під час нагляду); лабораторні (загальноклінічні та біохімічні показники, маркери запалення/коагуляції, а також поглиблений блок біомаркерів — високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) і молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) у клінічно релевантних групах порівняння); статистичні (описова та порівняльна статистика, оцінка асоціацій, побудова прогностичних моделей із внутрішньою валідацією бутстреп-корекцією, оцінка дискримінації за площею під ROC-кривою (AUC), аналіз постгоспітальних стратегій із балансуванням коваріат методом *overlap weighting* та оцінюванням різниці ризиків (RD)); методи Deep Learning та розробки штучних нейронних мереж (формування структурованого набору даних, стандартизація змінних, стратифікований поділ на навчальну й тестову вибірки, урахування дисбалансу класів через ваги у функції втрат, побудова згорткової нейронної мережі (CNN) для персоналізованого прогнозування з оцінкою ROC-AUC та підбором порогового значення за критерієм максимальної F1-міри).

**Наукова новизна одержаних результатів.** В межах проспективного дослідження з 18-місячним наглядом вперше для досліджуваної когорти пацієнтів після COVID-19-асоційованої пневмонії кількісно охарактеризовано частоту, структуру та часові закономірності віддалених серцево-судинних подій. Встановлено, що серцево-судинні події у постгоспітальному періоді є частими, мають клінічно неоднорідний характер і характеризуються виразною часовою концентрацією впродовж першого року після виписки, насамперед у перші 6 місяців. Це дало змогу обґрунтувати наявність клінічно значущого періоду найбільшої реалізації ризику, що має самостійне наукове значення для розуміння постковідної серцево-судинної траєкторії.

Уточнено клініко-лабораторні детермінанти формування віддалених серцево-судинних наслідків після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії. Показано, що провідне значення у формуванні індивідуального ризику мають не

ізолювані показники, а поєднання маркерів запальної активності, гіперкоагуляції та ендотеліальної дисфункції, асоційованих із тяжкістю гострої фази захворювання. Тим самим поглиблено уявлення про патогенетичну роль тривалої тромботичної та запальної активації як основи віддалених серцево-судинних подій у постковідному періоді.

Уперше в межах досліджуваної популяції поглиблено патогенетичне обґрунтування постковідного серцево-судинного ризику на підставі додаткового аналізу біомаркерів системного запалення та ендотеліальної активації. Встановлено статистично значуще градієнтне зростання рівня молекули міжклітинної адгезії-1 залежно від клінічного контексту та продемонстровано тісний прямий кореляційний зв'язок між молекулою міжклітинної адгезії-1 і високочутливим С-реактивним білком. Отримані результати розширюють наукові уявлення про взаємозв'язок системного запалення та ендотеліальної активації в патогенезі віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19 і підтверджують доцільність розгляду цих доменів як взаємопов'язаних компонентів індивідуального ризику.

Здійснено оцінку впливу постгоспітальних терапевтичних стратегій на виникнення віддалених серцево-судинних подій. Показано, що для композитної кінцевої точки «будь-які серцево-судинні події» переконливої асоціації для стандартних антитромботичних стратегій не виявлено, тоді як щодо великих несприятливих серцево-судинних подій встановлено асоціацію у бік зниження ризику для антикоагулянтного підходу в межах популяції клінічного перекриття. Окремо продемонстровано, що в підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом додаткове постгоспітальне призначення дапагліфлозину асоціювалося зі зниженням стандартизованого ризику віддалених серцево-судинних подій. Таким чином, отримано нові дані щодо ролі окремих елементів лікування у формуванні віддаленого прогнозу після COVID-19.

Важливим елементом наукової новизни є те, що вперше було створено та оцінено інструмент індивідуального прогнозування віддалених серцево-судинних подій на основі штучного інтелекту із застосуванням згорткової нейронної мережі.

Показано, що нейромережева модель забезпечує високий рівень дискримінації та може бути адаптована до практичних потреб шляхом керованого вибору порогового значення залежно від клінічної мети, що дозволяє перейти від загальнопопуляційної оцінки ризику до персоналізованого прогнозування, яке враховує сукупність взаємопов'язаних клінічних і лабораторних змін та формує підґрунтя для подальшого розвитку ризик-орієнтованих підходів до моніторингу та профілактики кардіоваскулярних наслідків COVID-19.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано необхідність посиленого кардіоваскулярного спостереження за пацієнтами після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії щонайменше впродовж першого року після виписки, з особливою увагою до перших 6 місяців як періоду найбільшої частоти серцево-судинних подій. Описано групи підвищеного ризику для інтенсивнішого амбулаторного контролю, насамперед пацієнти старшого віку, особи після тяжкого перебігу гострої фази, а також хворих із несприятливим клініко-лабораторним профілем. Практично важливим є те, що результати дослідження обґрунтовують доцільність включення до програми післявиписного нагляду маркерів системного запалення, коагуляційних порушень та ендотеліальної дисфункції, що розширює можливості індивідуальної стратифікації ризику та своєчасного виявлення пацієнтів, які потребують поглибленого обстеження.

Практична цінність роботи полягає також у створенні інструмента персоналізованого прогнозування віддалених серцево-судинних подій на основі штучного інтелекту, який може бути використаний як компонент підтримки клінічних рішень на амбулаторному етапі. Розроблена нейромережева модель дає можливість оцінювати індивідуальний ризик, пріоритизувати пацієнтів дуже високого ризику для частішого спостереження та оптимізувати маршрутизацію в системі амбулаторної допомоги. Окреме практичне значення мають результати оцінки постгоспітальних терапевтичних стратегій, які уточнюють підходи до ведення пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком та формують підґрунтя для подальшого вдосконалення ризик-орієнтованих алгоритмів спостереження. Отримані результати можуть бути використані у практичній

діяльності закладів охорони здоров'я, а також у навчальному процесі при підготовці лікарів терапевтичного та кардіологічного профілю.

Наукові розробки впроваджено в практичну діяльність лікувальних закладів (ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Волочиська багатопрофільна лікарня», КНП «Надвірнянська центральна районна лікарня», КНП «Міська поліклініка №2» Чернівецької міської ради), що підтверджується відповідними актами впровадження. Також матеріали дослідження використовуються під час проведення практичних та лекційних занять кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана аспіранткою самостійно. Авторкою особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дослідження, інформаційний пошук, сформовано концепцію роботи, визначено її основні напрями та створено електронну базу даних для накопичення й подальшого опрацювання клінічної інформації. Спільно з науковим керівником розроблено методологію дослідження, сформульовано мету, завдання, визначено дизайн, основні етапи виконання роботи, а також узагальнено підсумкові положення, висновки та практичні рекомендації. Здобувачка особисто здійснювала відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження, збір анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних, заповнення протоколів дослідження, формування груп спостереження та динамічний нагляд за учасниками впродовж визначеного періоду. Авторкою самостійно проведено аналіз клінічних, біохімічних та інструментальних показників, виконано статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретацію встановлених закономірностей і наукове обґрунтування їх клінічного значення. Окремо здобувачкою виконано статистичні обрахунки, а також розроблено модель індивідуального прогнозування на основі методів штучного інтелекту.

Авторка самостійно написала усі розділи дисертаційної роботи, здійснила узагальнення результатів, підготувала і оформила список використаних джерел, таблиці, рисунки та додатки. Здобувачка брала безпосередню участь у підготовці наукових публікацій за темою дисертації, оформленні тез, усних і стендових

доповідей, а також у впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я та в освітній процес.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені в рамках вітчизняних та міжнародних науково-практичних форумів: у матеріалах European Congress of Preventive Cardiology (м. Малага, квітень 2023 року); Leiden International (Bio)Medical Student Conference (м. Лейден, 15–19 березня 2023 року); підсумкових 105-107-й науково-практичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, лютий 2024, 2025 та 2026 р. відповідно); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, листопад 2024 та 2025 р.); XXVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23–26 вересня 2025 року).

**Публікація матеріалів.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць: 3 статті у яких опубліковані основні результати дисертації (з яких 2 – у фахових виданнях України (категорія «Б») та 1 – у виданні, включеному у наукометричну базу Scopus), 3 статті, що додатково відображають наукові результати дисертації (з них 2 – в закордонних виданнях, 1 – у видання, включеному до бази Web of Science), а також 8 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках основного тексту та складається із вступу, 4 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 2 розділи власних досліджень), аналізу і обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури включає 260 джерел. Роботу ілюстровано 9 таблицями, 30 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИВЧЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ НАСЛІДКІВ COVID-19 ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ, ЗОКРЕМА ЗАСОБАМИ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ.

### 1.1. Епідеміологія COVID-19 та серцево-судинних захворювань.

Пандемія коронавірусної хвороби на тлі глобалізації характеризувалася надзвичайно швидким поширенням інфекції SARS-CoV-2, високою захворюваністю та значним рівнем смертності, що зумовило безпрецедентне навантаження на системи охорони здоров'я більшості країн світу. Узагальнений аналіз раннього етапу пандемії показав стрімке зростання кількості випадків та значну варіабельність показників захворюваності й летальності між регіонами, що пов'язано з демографічною структурою населення, поширеністю супутніх захворювань, щільністю населення, своєчасністю та жорсткістю протиепідемічних заходів, а також організаційною спроможністю систем громадського здоров'я [1, 2]. За даними глобального епідеміологічного моніторингу Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі вже зареєстровано понад 770 млн підтверджених випадків COVID-19 і понад 6,9 млн летальних випадків, причому до моменту скасування режиму надзвичайної ситуації у сфері громадського здоров'я міжнародного значення у травні 2023 р. захворюваність продовжувала демонструвати хвилеподібну динаміку з появою нових варіантів вірусу [25-26]. Комплексний аналіз показників інфікованості та інфекційної летальності у 177 країнах продемонстрував, що формальні індекси «готовності до пандемій» не завжди корелювали з реальними епідеміологічними результатами, тоді як ключову роль відігравали рівень довіри до інституцій, своєчасність запровадження протиепідемічних заходів та ефективність комунікації з населенням [2].

Епідеміологічний перебіг COVID-19 в Україні відзначався як спільними для регіону Східної Європи рисами, так і низкою специфічних особливостей. Моделювання та філодинамічний аналіз початкового етапу епідемії засвідчили множинні незалежні занесення вірусу в країну вже у перші місяці 2020 р.,

обмежену ефективність ранніх немедикаментозних втручань і високий потенціал для швидкого зростання репродуктивного числа за відсутності суворих обмежень контактів [3]. Подальший ретроспективний аналіз надлишкової смертності у 2020-2021 рр. показав три виражені хвилі надлишкової загальної смертності з піковими перевищеннями очікуваних показників на 32 %, 43 % та 83 % відповідно, при цьому лабораторно підтверджені смерті від COVID-19 становили лише частку від усієї надлишкової смертності, а основний внесок припадав на пневмонії та хвороби системи кровообігу [4]. Це свідчить не лише про недостатність виявлення COVID-асоційованих випадків, але й про опосередкований вплив пандемії на серцево-судинну смертність через перевантаження системи охорони здоров'я та відтерміноване надання медичної допомоги [4], що є важливим контекстом для аналізу віддалених, у тому числі серцево-судинних, наслідків COVID-19.

Ключовою характеристикою сучасного етапу пандемії коронавірусної хвороби є поступовий перехід від домінування гострої інфекційної фази до тривалого періоду віддалених наслідків, що змінює як клінічні пріоритети, так і структуру навантаження на систему охорони здоров'я. Запропоноване експертною групою Всесвітньої організації охорони здоров'я клінічне визначення постковідного стану чітко окреслює часовий рубіж між гострою та постгострою фазами: симптоми, що виникають після ймовірної або підтвердженої інфекції SARS-CoV-2, зазвичай через три місяці від початку хвороби, тривають щонайменше два місяці та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом [5]. Таке визначення дозволило стандартизувати поняття постковідного стану та стало основою для епідеміологічних досліджень, у яких довготривалі наслідки COVID-19 розглядаються як самостійна фаза природного перебігу захворювання, а не лише як затяжний період відновлення після пневмонії. Систематичний огляд і метааналіз річних спостережень показали, що значна частка осіб, які перенесли коронавірусну хворобу, продовжують мати клінічно значущі симптоми через 12 місяців після інфікування, причому спектр проявів виходить далеко за межі респіраторної патології [9]. Дворічне проспективне спостереження продемонструвало, що попри певне поступове поліпшення фізичного стану, у частини хворих зберігаються

скарги, зниження толерантності до навантаження, тривожно-депресивна симптоматика та підвищене використання ресурсів охорони здоров'я навіть через два роки після виписки [10]. Таким чином, на зміну «гострому піку» захворюваності приходить тривалий «шлейф» медичних запитів, пов'язаних із віддаленими наслідками COVID-19.

Особливої уваги в контексті трансформації пандемії набувають довгострокові серцево-судинні наслідки інфекції SARS-CoV-2. Великі когортні дослідження показали, що вже після перших 30 діб від початку хвороби ризик широкого спектра серцево-судинних подій (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, аритмії, тромбоемболічні ускладнення, цереброваскулярні події) залишається підвищеним щонайменше протягом року, причому як у госпіталізованих, так і в осіб, які перенесли інфекцію в амбулаторних умовах [15]. Узагальнення наявних даних, у тому числі в україномовних джерелах, підтверджує, що постковідний стан слід розглядати як новий фактор довгострокового серцево-судинного ризику, що поєднує наслідки прямого ураження ендотелію, тривалої запальної активності, порушень згортання крові та дисавтономії. Отже, трансформація пандемії COVID-19 означає не лише зміну гострої епідеміологічної картини, а й формування значної когорти осіб із хронічними, передусім серцево-судинними, наслідками, які визначатимуть тягар хвороби в найближчі роки [27-30].

Медико-статистичний аналіз смертності в Україні засвідчив, що протягом 2010-2020 років понад дві третини усіх випадків смерті були зумовлені серцево-судинними захворюваннями, причому стандартизовані показники значно перевищують середні по Європі [14]. Додатковий аналіз захворюваності показав високу поширеність артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних уражень, а також тенденцію до «омолодження» серцево-судинної патології на тлі недостатньо ефективного контролю традиційних факторів ризику [31-32]. Оцінка сумарного тягара серцево-судинних захворювань за показником втрачених років життя з урахуванням інвалідності продемонструвала, що Україна має у 2,6-4 рази вищі рівні цього показника порівняно із середньоєвропейськими значеннями, що свідчить про критичну роль серцево-

судинної патології у формуванні загальної смертності та інвалідності [33]. За оцінками міжнародних експертів, у довоєнній Україні приблизно 91 % смертей припадало на неінфекційні захворювання, з яких близько 67 % були пов'язані саме з патологією серця і судин [34]. Сукупність цих даних дає підстави розглядати серцево-судинні захворювання як базову, системоутворювальну причину смертності дорослого населення України, що визначає особливу вразливість цієї когорти до додаткових викликів, зокрема довготривалих наслідків коронавірусної хвороби. Додаткові епідеміологічні, прогностичні та популяційно-кардіологічні аспекти проблеми також висвітлено в роботах [8, 12, 13, 26-29, 31,35-36].

## **1.2. Поняття «тривалий COVID-19» і його клінічні фенотипи.**

Поява феномену тривалих симптомів після перенесеної коронавірусної хвороби відбулася раніше, ніж сформувалася усталена медична термінологія. На початковому етапі пандемії саме пацієнти, які відчували збереження або появу нових симптомів через тижні й місяці після гострої інфекції, об'єднувалися у спільноти та запропонували термін «Long Covid», що швидко поширився через соціальні мережі й був покликаний підкреслити хронічний, затяжний характер стану [6]. Цей «низовий» термін, запроваджений пацієнтами з метою визнання їхнього досвіду, поступово був переосмислений клінічною та науковою спільнотою, яка намагалася надати йому чіткі часові та клінічні межі. У подальших публікаціях було акцентовано, що формальне визначення «тривалого COVID-19» повинно опиратися на ранні спостереження за пацієнтами, а не лише на традиційну гостроцентричну модель інфекційних захворювань [7].

Подальший розвиток понятійного апарату характеризувався спробами узагальнити та систематизувати вже наявні підходи. Оновлений «парасольковий» огляд визначень постковідного синдрому показав суттєву гетерогенність часових порогів (від 4 до 12 тижнів), наборів обов'язкових симптомів і навіть термінів, що використовуються для позначення одного й того самого клінічного феномену [37-38]. На тлі цієї різноманітності провідні наукові та експертні інституції запропонували сучасні робочі дефініції «тривалого COVID-19», які наголошують

не лише на часовому критерії, а й на стійких функціональних обмеженнях та впливі на повсякденну активність [39]. Важливо, що у цих документах свідомо збережено термін, що походить від пацієнтських спільнот, як такий, що вже закріпився у публічному та науковому дискурсі, водночас уточнюючи його зміст і межі [6, 39]. Для коректної інтерпретації даних щодо поширеності, факторів ризику та, зокрема, серцево-судинних фенотипів тривалого COVID-19 у подальших розділах дисертації принциповим є чітке зазначення, яке саме термінологічне й часово-діагностичне визначення використовується.

Оцінка поширеності тривалого COVID-19 залишається одним із найбільш дискусійних питань, що пов'язано як із різноманітністю термінологічних підходів, так і з відмінностями у дизайні досліджень та часових критеріях. Систематичний огляд і метааналіз, що охоплював різні групи хворих, показав, що частка осіб із персистенцією симптомів після перенесеної коронавірусної хвороби суттєво варіює залежно від тривалості спостереження, тяжкості гострої фази, методу відбору учасників та інструментів оцінки, але в більшості робіт йдеться про клінічно значущий відсоток пацієнтів, у яких симптоми не зникають протягом щонайменше кількох місяців [40]. Оновлений глобальний метааналіз, що включав дані з різних регіонів світу, підтвердив, що тривалий COVID-19 є масовим явищем, а оцінки поширеності перебувають у широкому діапазоні, при цьому вищі показники реєструються серед осіб, які потребували госпіталізації, жінок, осіб середнього віку та пацієнтів із супутніми захворюваннями [41-43]. Такі результати узгоджуються з уявленням про тривалий COVID-19 як про мультифакторний стан, у формуванні якого поєднуються наслідки тяжкої гострої фази, преморбідний фон та індивідуальна вразливість. Клінічний спектр тривалого COVID-19 є надзвичайно гетерогенним, однак численні спостережні й кластерні дослідження дозволили виокремити певні відносно стабільні групи симптомів, або клінічні кластери. Узагальнений метааналіз довгострокових наслідків коронавірусної хвороби продемонстрував, що навіть через три роки після інфікування найчастішими проявами залишаються втома, задишка, порушення сну, тривога, депресивні симптоми, когнітивні порушення та біль у грудях [44-46]. Це створює підґрунтя для

концепції кількох домінуючих фенотипів тривалого COVID-19 – насамперед неврологічного, респіраторного, системного та кардіоваскулярного, які можуть як перетинатися, так і формувати окремі високоризикові клінічні групи.

Особливе місце посідає кардіоваскулярний клінічний кластер, який формується поєднанням симптомів серцебиття, болю або дискомфорту в грудях, задишки, епізодів запаморочення чи синкопе, іноді з об'єктивними ознаками порушень ритму, дисфункції міокарда або ортостатичної нестабільності. У клінічному дослідженні із застосуванням кластерного аналізу один із фенотипів тривалого COVID-19 характеризувався переважанням кардіореспіраторних симптомів, більш вираженим обмеженням повсякденної активності та більшим числом звернень за медичною допомогою [47-48]. У великій популяційній вибірці на підставі електронних медичних записів були ідентифіковані підтипи з домінуванням серцево-судинних проявів, які асоціювалися з підвищеним ризиком госпіталізації та смерті [49]. Дані мультинаціонального кардіологічного реєстру продемонстрували, що кластер із високою частотою кардіореспіраторних симптомів (задишка, серцебиття, біль у грудях) може зберігатися понад два роки після інфекції [50], а результати спеціалізованого кардіоваскулярного дослідження тривалого COVID-19 засвідчили, що наявність такого «кардіо-фенотипу» пов'язана з жіночою статтю, порушеннями сну та супутніми психоемоційними розладами [51]. Сукупність цих даних дозволяє розглядати кардіоваскулярний клінічний кластер не лише як один із проявів тривалого COVID-19, а як окрему високоризикову групу з потенційно підвищеним довгостроковим ризиком серцево-судинних подій. Окремі клінічні фенотипи, варіанти визначень і спектр тривалих проявів детально описано також у працях [19, 35, 37, 42-45, 47].

### **1.3. Патогенетичні механізми віддалених наслідків COVID-19.**

Одним з ключових патогенетичних механізмів тривалих наслідків коронавірусної хвороби розглядається персистенція SARS-CoV-2 або його структурних компонентів у тканинах, що створює довготривале антигенне навантаження й підтримує хронічне запалення. Аутопсійні дослідження

продемонстрували, що РНК та білки SARS-CoV-2 можуть виявлятися в різних органах, включно з головним мозком, серцем, нирками, кишечником і лімфоїдною тканиною, протягом кількох місяців після початку захворювання, навіть за відсутності клінічно маніфестної гострої інфекції [51-52]. У серіях посмертних спостережень показано, що тривала наявність вірусного матеріалу поєднується з ознаками ендотеліального ушкодження, мікротромбозів, ішемічних змін у різних органах, що створює патоморфологічний місток між персистенцією вірусу й системними судинними ураженнями [53].

Особливо важливими з позицій серцево-судинної патології є дані про персистенцію вірусних компонентів у серцевій тканині. Проспективні дослідження з виконанням біопсії міокарда через кілька місяців після гострого COVID-19 продемонстрували наявність вірусного матеріалу та підвищену експресію прозапальних цитокінів у частини реконвалесцентів, що супроводжується ознаками міокардіального запалення, інтерстиціального фіброзу та порушенням діастолічної функції [54-56]. Це створює патофізіологічні передумови для розвитку тривалої серцевої недостатності, аритмій та підвищеної схильності до тромбоемболічних подій. Довготривалі спостереження з використанням візуалізації запальної активності та молекулярних методів виявили, що РНК SARS-CoV-2 та ознаки Т-клітинної активації можуть зберігатися у різних тканинах, включно з кардіопульмональними структурами, протягом до двох років, що свідчить про стійке антигенне навантаження й хронічну імунну активацію [57]. Оглядові роботи, які узагальнюють дані про хронічні резервуари SARS-CoV-2 у кишечнику, лімфоїдних органах, а потенційно й у серці та судинній стінці, підкреслюють, що тривала присутність вірусних антигенів може підтримувати стан персистуючого низькорівневого запалення, автоімунних реакцій та ендотеліальної дисфункції [58]. З огляду на центральну роль ендотелію й запалення у формуванні серцево-судинного ризику, персистенція SARS-CoV-2 та його компонентів розглядається як один із провідних механізмів віддалених кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби, хоча ступінь її внеску й надалі потребує кількісної оцінки в добре спланованих проспективних дослідженнях.

Одним із важливих, але досі дискутабельних механізмів тривалих наслідків коронавірусної хвороби є реактивація латентних герпесвірусів, насамперед вірусу Епштейна-Барр, на тлі імунної дисрегуляції після інфекції SARS-CoV-2. Пілотні клінічні спостереження показали, що у частини пацієнтів з тривалим COVID-19 виявляють підвищене вірусне навантаження EBV у змивах із ротоглотки або крові, що асоціюється з вираженою втомою, порушеннями сну та іншими системними симптомами [59]. Українське спостережне дослідження засвідчило високу частоту серологічних та молекулярних ознак реактивації EBV та герпесвірусу людини 6-го типу в осіб із постковідним синдромом, що супроводжувалося стійкою втомою, нейропсихічними проявами та лабораторними маркерами персистуючого запалення [60]. Оглядові праці, які узагальнюють наявні дані, пропонують концептуальну модель, згідно з якою реактивація латентних герпесвірусів на тлі порушеного противірусного імунітету може сприяти підтриманню хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції та нейроімунних порушень у структурі тривалого COVID-19 [61]. Водночас результати проспективних досліджень у популяціях з легким перебігом COVID-19 демонструють, що у значної частини пацієнтів із постковідними симптомами не виявляють віремії EBV або істотних змін специфічних антитіл, що свідчить про неоднорідність механізмів та відсутність універсального причинно-наслідкового зв'язку між реактивацією EBV і тривалим COVID-19 [62-65].

Однією з ключових гіпотез патогенезу тривалого COVID-19 є формування аутоімунних відповідей, зумовлених молекулярною мімікрією між антигенами SARS-CoV-2 та власними структурами організму, епітоп-спредингом і так званою «побічною» активацією лімфоцитів на тлі масивної противірусної відповіді [66-67]. Узагальнення наявних даних свідчить про широкий спектр аутоантитіл, виявлених у пацієнтів із тривалим COVID-19: від антинуклеарних антитіл та антитіл до фосфоліпідів до аутоантитіл проти рецепторів цитокінів, хемокінів та факторів згортання крові [67-68]. Систематичний огляд продемонстрував, що у частини хворих наявність таких аутоантитіл корелює з тяжкістю клінічних симптомів, включно з втомою, ортостатичною непереносимістю, нейрокогнітивними

порушеннями й серцево-судинними проявами, що підтримує концепцію аутоімунізації як одного з центральних механізмів тривалого COVID-19 [68-70].

Ураження мікросудинної ланки та ендотеліальна дисфункція описуються багатьма авторами як причини розвитку як гострої, так і тривалої фази коронавірусної хвороби, які безпосередньо пов'язують інфекцію SARS-CoV-2 з віддаленими серцево-судинними наслідками. Дані клінічних та візуалізаційних досліджень свідчать, що в осіб з тривалим COVID-19 зберігається виражене порушення мікроциркуляції. За результатами дослідження з використанням сублінгвальної відеомікроскопії у пацієнтів із тривалим COVID-19 виявлено стійке зменшення щільності капілярної мережі та погіршення мікросудинної реактивності, що зберігалось до 18 місяців після перенесеної інфекції й асоціювалося з вираженістю клінічних симптомів [22]. Інше проспективне дослідження показало, що у хворих із постковідним синдромом спостерігається персистуюча ендотеліальна дисфункція, оцінена за показниками судинної реактивності та мікроциркуляції сітківки, яка корелює з рівнями маркерів хронічного запалення та тягарем симптомів, зокрема задишки, втоми та порушень толерантності до фізичного навантаження [21].

Імунна дизрегуляція та цитокінове ремоделювання розглядаються як центральні механізми, що поєднують гостру інфекцію SARS-CoV-2 з формуванням тривалого COVID-19 та його серцево-судинних ускладнень. Порівняльне імунне профілювання показало, що у пацієнтів із тривалим COVID-19 відзначаються стійкі відхилення у спектрі запальних медіаторів: підвищені концентрації низки інтерлейкінів, інтерферонів, хемокінів та факторів росту на тлі змінених параметрів як вродженої, так і набутої імунної відповіді [71-79]. При цьому виявлено специфічні зміни субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів, ознаки їх виснаження й активації, дисбаланс між ефекторними та регуляторними клітинами, а також неузгодженість гуморальної й клітинної відповіді на SARS-CoV-2 [80-81]. Такі зрушення формують стан хронічної низькорівневої запальної активності, який може підтримувати пошкодження тканин, ендотеліальну дисфункцію та мікросудинні порушення, описані в попередніх підрозділах.

Паралельно з імунною дизрегуляцією дедалі більше уваги привертають зміни мікробіому як потенційний модифікатор тривалого запалення та серцево-судинного ризику. Дослідження кишкового мікробіому через рік після виписки з приводу COVID-19 виявило стійку дисбіозу з редукцією бактерій, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти, та зростанням умовно-патогенних таксонів, причому ступінь цих змін корелював із наявністю і вираженістю симптомів тривалого COVID-19 [82-84]. Більш пізні роботи описують специфічні мікробіомні «підписи», які асоціюються із системними, неврологічними та кардіореспіраторними фенотипами, а також пропонують окремі бактеріальні роди як потенційні біомаркери та терапевтичні мішені [85]. Оглядові праці підкреслюють, що дисбіоз кишкового та орального мікробіому може підтримувати хронічну імунну активацію через порушення бар'єрної функції слизових оболонок, змінений профіль метаболітів (зокрема коротколанцюгових жирних кислот, індольних сполук, триметиламін-N-оксиду) та активацію вроджених імунних шляхів [86]. З огляду на тісний зв'язок осі «кишківник – імунна система – серцево-судинна система», імунна дизрегуляція, цитокинове ремоделювання та зміни мікробіому розглядаються як взаємопов'язані компоненти єдиного патогенетичного континууму, що забезпечує тривале низькорівневе запалення, ендотеліальну дисфункцію та підвищений кардіоваскулярний ризик.

Дисфункціональна нейровегетативна регуляція посідає ключове місце серед патогенетичних механізмів тривалого COVID-19, поєднуючи нейрогенні, імунні та серцево-судинні порушення. Уже перші спостереження вказали на високу частоту скарг на серцебиття, ортостатичну непереносимість, тахікардію, коливання артеріального тиску, терморегуляторні порушення та шлунково-кишкову дисмоторику у пацієнтів із тривалою симптоматикою після перенесеного COVID-19, що було інтерпретовано як прояви дисавтономії з переважанням симпатичної активності та ураженням дрібних волокон [87]. Подальші роботи підтвердили, що синдром постуральної ортостатичної тахікардії є одним із провідних клінічних фенотипів постгострого COVID-19, причому його поява часто має чіткий часовий зв'язок із перенесеною інфекцією та супроводжується вираженою втомою,

зниженням толерантності до фізичного навантаження, когнітивними порушеннями й тривожними розладами [88]. Додаткові дані щодо ролі ендотеліальної дисфункції, імунної дизрегуляції, коагуляційних, аутоімунних і нейровегетативних механізмів наведено у роботах [20, 54, 55, 63-66, 69-78, 82, 83, 88-94].

#### **1.4. Кардіоваскулярні наслідки COVID-19: спектр, частота, прогноз.**

Ураження міокарда при коронавірусній хворобі охоплює широкий спектр станів – від транзиторного підвищення кардіоспецифічних біомаркерів і субклінічної дисфункції до клінічно маніфестного міокардиту та перикардиту. Огляд літератури свідчить, що SARS-CoV-2 може уражати серцевий м'яз як через пряму вірусну інвазію кардіоміоцитів і клітин ендотелію, так і опосередковано – через системну запальну відповідь, цитокін-опосередковане ушкодження, імунні механізми та імунотромбоз [95]. Кардіальна форма гострого COVID-19 може проявлятися болем у грудях, задишкою, порушеннями ритму, зниженням фракції викиду, однак значна частина випадків має стерту або субклінічну картину, яка виявляється лише за допомогою візуалізаційних методів чи біомаркерів.

Дані великих когортних досліджень демонструють, що інфекція SARS-CoV-2 асоціюється з підвищеним довгостроковим ризиком міокардиту та перикардиту навіть у осіб, які не потребували госпіталізації під час гострої фази, причому ризик зростає зі збільшенням тяжкості гострого захворювання [96-97]. Систематичний огляд і метааналіз, що охоплює період 2020-2025 років, показав, що поширеність міокардиту при COVID-19 суттєво варіює залежно від популяції, діагностичних критеріїв та використовуваних методів візуалізації, але в цілому залишається вищою, ніж при інших вірусних інфекціях, зокрема грипі [98-101]. При цьому магнітно-резонансна томографія серця з контрастуванням дозволяє виявити ознаки набряку, фіброзу та субепікардіального пізнього накопичення контрасту навіть у пацієнтів без явної систолічної дисфункції, що свідчить про субклінічне запальне ураження міокарда [95, 97].

Ішемічні ураження серця при коронавірусній хворобі формуються на тлі поєднання традиційних атеротромботичних механізмів та специфічних для SARS-

CoV-2 чинників – системного запалення, ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляційного стану й мікросудинного тромбозу. Показано, що гостра інфекція супроводжується активацією прозапальних цитокінів, підвищенням в'язкості крові, порушенням функції ендотелію і дестабілізацією атеросклеротичних бляшок, що може призводити як до класичного інфаркту міокарда 1-го типу (розрив або ерозія бляшки), так і до інфаркту 2-го типу внаслідок дисбалансу між потребою міокарда в кисні та його доставкою [102]. На цьому тлі частіше спостерігаються нетипові форми гострого коронарного синдрому з поєднанням епікардіального атеросклерозу, тромбозу та мікросудинних порушень, а також випадки інфаркту без обструктивного ураження коронарних артерій.

У віддаленому періоді після перенесеного COVID-19 зберігається підвищений ризик гострого інфаркту міокарда. Систематичний огляд і метааналіз показав майже двократне зростання частоти гострого інфаркту протягом приблизно восьми місяців після інфекції, особливо в осіб старшого віку та чоловіків, що відображає довготривалий вплив запалення, ендотеліальної дисфункції та прокоагуляційного стану [103]. Аналіз коронарографічних даних у пацієнтів із гострим коронарним синдромом на тлі COVID-19 виявив не лише більш тяжкі ураження коронарних артерій, але й підвищену частоту тромбів у судинах, а також гірший прогноз щодо виживаності [104]. Це свідчить про генералізований характер тромботичного процесу та мікросудинного ушкодження, що виходять за межі локального атеросклеротичного ураження [105-107].

Аритмії та серцева дисавтономія є одними з найбільш частих і клінічно значущих проявів як гострої, так і віддаленої фази коронавірусної хвороби. Узагальнення клінічних спостережень і реєстрів показує, що у пацієнтів із COVID-19 спектр порушень ритму включає фібриляцію та тріпотіння передсердь, шлуночкові тахіаритмії, надшлуночкові тахікардії, брадіаритмії, атріовентрикулярні блокади, а також неадекватну синусову тахікардію [108-109]. Їхня патофізіологія є мультифакторною: гостре ураження міокарда (міокардит, ішемія), ендотеліальна дисфункція, мікросудинний тромбоз, системне запалення,

порушення електролітного гомеостазу, а також дисбаланс автономної нервової системи. У гострій фазі ці чинники поєднуються з гіпоксією та гемодинамічною нестабільністю, що створює умови як для виникнення нових аритмій, так і для декомпенсації раніше існуючих.

Проспективні спостереження засвідчують, що ризик аритмій не зникає після завершення гострої інфекції. У когорті пацієнтів, за якими проводили спостереження впродовж майже двадцяти місяців, частота нових аритмій після COVID-19 досягала близько чверті випадків, причому ризик був вищим у хворих з тяжчим перебігом, більшим ураженням легень та потребою в оксигенотерапії [110]. У структурі цих порушень значну частку становила неадекватна синусова тахікардія та інші форми кардіальної дисавтономії, які нерідко поєднувалися з втомою, ортостатичною непереносимістю та зниженням толерантності до фізичного навантаження. Великі популяційні аналізи показали, що персистувальна синусова тахікардія через 12-16 тижнів після коронавірусної хвороби реєструється у частини пацієнтів і асоціюється з підвищеною однорічною смертністю, частішими госпіталізаціями, збільшенням потреби в інтенсивній терапії та штучній вентиляції легенів [111]. Ці дані свідчать, що стійка синусова тахікардія не є «доброякісним» феноменом, а має розглядатися як маркер несприятливого прогнозу та можливої серцево-судинної уразливості.

Серцева дисфункція при коронавірусній хворобі охоплює континуум від гострої декомпенсації до формування хронічної серцевої недостатності та кардіоміопатій, що підсилює довгостроковий кардіоваскулярний тягар після SARS-CoV-2. Метааналітичні дані свідчать, що у пацієнтів після перенесеного COVID-19 ризик виникнення нової серцевої недостатності зростає майже удвічі порівняно з особами без інфекції [112-113]. Великі когортні дослідження, засновані на національних електронних реєстрах, підтверджують ці спостереження: у проекті N3C було показано приблизно 45% підвищення ризику *de novo* серцевої недостатності після виписки з стаціонару з приводу COVID-19, причому надлишковий ризик особливо виражений у осіб із вихідними серцево-судинними факторами ризику та тяжчим перебігом гострої інфекції [114]. Бінародні

популяційні дані демонструють стійке зростання частоти серцевої недостатності до 18 місяців після інфікування (відносний ризик близько 1,8), із чітким градієнтом залежно від тяжкості гострої фази та статусу вакцинації [115-118].

Накопичені епідеміологічні дані свідчать, що SARS-CoV-2 асоціюється не лише з погіршенням перебігу вже існуючої артеріальної гіпертензії, а й із підвищеним ризиком вперше виявленої артеріальної гіпертензії в місяці та роки після перенесеної інфекції [119]. Систематичний огляд і метааналіз, що охопив близько 19 мільйонів осіб, продемонстрував приблизно 70-відсоткове зростання ризику *de novo* артеріальної гіпертензії після COVID-19 порівняно з неінфікованими особами [120]. Подібні результати отримано в когортних дослідженнях, де кумулятивна частка нових випадків гіпертензії протягом шести місяців після хвороби досягала 20,6 % серед госпіталізованих та 10,85 % серед негоспіталізованих пацієнтів, тоді як у групі порівняння з грипом відповідні показники були істотно нижчими [121]. Це свідчить про специфічний внесок коронавірусної інфекції в формування постінфекційної артеріальної гіпертензії, який перевищує вплив інших респіраторних вірусів [122-130]. Легенева гіпертензія та правошлуночкові ураження є ще однією важливою складовою як гострої, так і віддаленої кардіолегеневої відповіді на інфекцію, спричинену коронавірусом другого типу тяжкого гострого респіраторного синдрому. Дані систематичних оглядів із включенням ехокардіографічних досліджень свідчать, що у гострій фазі коронавірусної хвороби частота легеневої гіпертензії сягає близько однієї п'ятої, а дисфункції правого шлуночка – приблизно однієї шостої всіх госпіталізованих, причому обидва стани асоціюються з підвищеною смертністю, потребою в інтенсивній терапії та несприятливим перебігом [131]. Оглядові та патофізіологічні роботи трактують COVID-19 як форму гострого легеневого васкулопатичного синдрому, в якому поєднуються дифузне ушкодження альвеолярно-капілярного бар'єра, ендотеліальна дисфункція, мікросудинний тромбоз, запальна й імунна активація, що призводить до різкого підвищення легеневого судинного опору та перевантаження правого шлуночка [132-133].

Тромбоемболічні ускладнення посідають центральне місце в патофізіології коронавірусної хвороби та суттєво визначають як коротко-, так і довгостроковий прогноз. На рівні венозної системи COVID-19 асоціюється з різким підвищенням ризику тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії, що пов'язано з поєднанням ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляційного стану, активації тромбоцитів, імунотромбозу та тривалого постільного режиму. Загальнонаціональне дослідження типу самоконтрольованої серії випадків і зіставленої когорти показало, що ризик тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії залишається істотно підвищеним протягом кількох тижнів і навіть місяців після гострої інфекції, причому надлишковий ризик відзначається не лише в госпіталізованих, а й у пацієнтів з відносно легким перебігом [134-135]. Подальші популяційні когортні дослідження підтвердили, що у госпіталізованих хворих надлишковий ризик венозної тромбоемболії, особливо тромбоемболії легеневої артерії, може зберігатися понад 180 днів після інфекції, з найвищими показниками серед осіб, які перебували у відділенні інтенсивної терапії [136-137].

Агрегований аналіз проспективних та ретроспективних когорт свідчить, що коронавірусна інфекція асоціюється зі стійким зростанням ризику сукупних несприятливих серцево-судинних подій і довгострокової смертності, яке зберігається щонайменше протягом року після гострої фази [138-141]. У великій когорті ветеранів з використанням зіставленої групи контролю показано, що перенесений COVID-19 супроводжується підвищенням ризику широкого спектра серцево-судинних подій, включно з інфарктом міокарда, інсультом, серцевою недостатністю, аритміями, тромбоемболічними подіями, а також комбінованої кінцевої точки основних несприятливих серцево-судинних подій і загальної смертності; при цьому надлишковий ризик реєструвався навіть у осіб без попередньо діагностованої серцево-судинної патології [15, 142]. Аналогічні результати отримано в аналізі великої електронної бази медичних записів, де протягом 12 місяців після коронавірусної хвороби у невакцинованих осіб відзначали значуще зростання ризику інцидентних серцево-судинних подій,

венозної тромбоемболії, комбінованої серцево-судинної кінцевої точки та зниження ймовірності виживання порівняно з контролями [16].

Госпітальні когорти дозволяють деталізувати зв'язок між тяжкістю гострої фази COVID-19 та подальшим ризиком основних несприятливих кардіальних подій. У проспективному спостереженні пацієнтів, виписаних зі стаціонару, показано, що частота комбінованої серцево-судинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, гострого коронарного синдрому, інсульту, тромбоемболічної події) протягом 12 місяців була суттєво вищою серед осіб, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами звичайних відділень [116, 143]. Інше дослідження госпіталізованих пацієнтів, що охопило хвилі домінування різних варіантів вірусу, підтвердило підвищену частоту основних несприятливих серцево-судинних подій і смертності протягом 18 місяців спостереження, з вищим ризиком у чоловіків і в періоди циркуляції більш вірулентних варіантів [144]. Сукупність цих даних свідчить, що коронавірусна інфекція виступає системним кардіоваскулярним «стрес-тестом», який здатен не лише маніфестувати приховану серцево-судинну патологію, а й сприяти формуванню нових серцево-судинних захворювань і довгостроково підвищувати ризик основних несприятливих кардіальних подій та смертності. З огляду на це, перенесений COVID-19 доцільно розглядати як маркер високого серцево-судинного ризику, що потребує структурованого вторинного профілактичного втручання й тривалого кардіологічного спостереження. Різні клінічні форми, частота, часові профілі та прогноз окремих кардіоваскулярних подій після COVID-19 додатково висвітлені у працях [17, 18, 98-100, 106-108, 112, 117-119, 122-130, 134, 138-144].

### **1.5. Фактори ризику та предиктори віддалених кардіоваскулярних наслідків після COVID-19.**

Дані сучасних когортних досліджень переконливо засвідчують, що віддалені серцево-судинні події після перенесеного COVID-19 детермінуються комбінацією класичних демографічних та клінічних факторів ризику й характеристик гострої

фази захворювання. Насамперед провідну роль відіграє вік: у моделях прогнозу річних основних серцево-судинних подій і смертності у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ризик зростає градієнтно в діапазонах 65-74, 75-84 та  $\geq 85$  років, причому вік зберігає незалежний прогностичний внесок після корекції на супутні захворювання та лабораторні показники [145]. Чоловіча стать асоціюється з вищою частотою комбінованих серцево-судинних кінцевих точок та смертності впродовж 6-12 місяців після госпіталізації, що узгоджується з доковідними даними про більший серцево-судинний ризик у чоловіків і, ймовірно, відображає поєднання гормональних, імунних та поведінкових чинників [146-150].

Важливим компонентом багатофакторних моделей ризику є наявність базових серцево-судинних захворювань – ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, фібриляції передсердь, цереброваскулярної патології, – які систематично пов'язані з підвищенням імовірності подальших інфарктів, інсультів та смерті [145, 147, 149-150]. Окрему групу предикторів становлять показники тяжкості гострої фази COVID-19. Популяційні та госпітальні когорти послідовно демонструють градієнт ризику: у порівнянні з неінфікованими особами серцево-судинні події частіше реєструються у пацієнтів із легким перебігом, але істотно зростають у госпіталізованих і досягають максимуму серед хворих, які перебували у відділенні інтенсивної терапії [146-147]. Крім рівня догоспітальної допомоги, значущими є ускладнення гострої фази – гостре ураження нирок, підвищення рівня тропоніну, розвиток гострих тромботичних подій, які включені до прогностичних шкал як незалежні детермінанти річних основних серцево-судинних подій і смертності [145, 147, 149]. Сукупність цих даних свідчить, що демографічні характеристики, традиційні кардіометаболічні фактори ризику й показники тяжкості гострого епізоду COVID-19 формують взаємопов'язаний комплекс предикторів, який має бути врахований при побудові моделей довгострокової стратифікації ризику в постковідній популяції.

Лабораторні біомаркери відіграють важливу роль у стратифікації довгострокового серцево-судинного ризику після перенесеного COVID-19, відображаючи сукупний вплив ушкодження міокарда, персистуючого запалення,

гіперкоагуляції та ендотеліальної дисфункції. Маркери пошкодження міокарда – високочутливі тропоніни та N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – у численних дослідженнях продемонстрували чіткий зв'язок як з гострим перебігом інфекції, так і з віддаленим прогнозом. У проспективному спостереженні за госпіталізованими пацієнтами вихідні віково-скориговані рівні NT-proBNP виявилися незалежними предикторами як внутрішньолікарняної, так і однорічної смертності, причому кумулятивний ризик був особливо високим у хворих з одночасним підвищенням тропоніну [151]. Це дозволяє розглядати тропоніни й NT-proBNP як інтегральні маркери субклінічного та клінічно маніфестного ушкодження серця, що опосередковує перехід від гострого епізоду COVID-19 до формування тривалої серцевої недостатності та інших серцево-судинних ускладнень [152].

Коагуляційні маркери, зокрема D-димер і фібриноген, у постковідних когортах характеризують тривалу гіперкоагуляцію. У проспективному дослідженні реконвалесцентів приблизно у 15 % осіб через медіану 3 місяці після інфекції зберігалось підвищення D-димеру, що корелювало з тяжкістю гострої фази та порушеннями газообміну [153]. Інше спостереження з тривалістю нагляду близько року продемонструвало стійке підвищення D-димеру, фактора VIII та посилену генерацію тромбіну в поєднанні з ознаками ендотеліального ушкодження, причому в одного з пацієнтів був зареєстрований епізод гострої ішемії кінцівки [154]. Ці дані підтверджують концепцію тривалого протромботичного стану, що потенційно підвищує ризик венозних та артеріальних тромбоемболічних і, ширше, серцево-судинних подій у постковідний період.

Інструментальні методи візуалізації та моніторингу серцево-судинної системи забезпечують додаткову, високочутливу інформацію щодо субклінічного ушкодження міокарда, ремоделювання камер серця та порушення вегетативної регуляції, які можуть детермінувати довгострокові наслідки COVID-19 [155-157]. Сучасні ехокардіографічні дослідження показали, що навіть у пацієнтів із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка поширеними є порушення глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка, діастолічної функції та

показників правого шлуночка, причому ці зміни можуть частково зберігатися протягом року після перенесеної інфекції [158]. Серійне спостереження з використанням двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії продемонструвало, що зниження глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка та правошлуночкових параметрів асоціюється з персистенцією симптомів, зокрема задишки і зниження толерантності до фізичного навантаження, навіть за відсутності явної серцевої недостатності [158-160]. В іншому когортному дослідженні пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом COVID-19 було показано, що параметри деформації лівого шлуночка та лівого передсердя – зокрема глобальна і сегментарна поздовжня деформація – є незалежно пов'язаними з розвитком і тривалістю серцево-судинних симптомів long COVID у 12-місячний період спостереження [159]. У клінічних серіях пацієнтів із long COVID також описано поєднання помірної систолічної та діастолічної дисфункції, зниження глобальної поздовжньої деформації, підвищення тиску в легеневій артерії та обмеження резерву правого шлуночка, що розглядають як потенційні ехокардіографічні предиктори несприятливого функціонального прогнозу [161].

У клінічній практиці постковідної ери постає питання, чи можуть традиційні кардіоваскулярні шкали ризику, розроблені для первинної профілактики в умовах «звичайного» атеросклеротичного процесу, адекватно відображати додатковий тягар серцево-судинних подій, асоційованих із COVID-19? Оновлені європейські алгоритми SCORE2 та SCORE2-OP, побудовані на великих когортних даних і калібровані для різних регіонів Європи, оцінюють 10-річний ризик першої фатальної чи нефатальної серцево-судинної події на підставі віку, статі, артеріального тиску, ліпідного профілю та статусу куріння [23]. Подібним чином шкали Framingham та ASCVD-орієнтовані моделі для атеросклеротичних серцево-судинних захворювань відображають сукупний вплив традиційних факторів ризику, але концептуально не містять змінних, пов'язаних із перенесеною вірусною інфекцією, хронічним постковідним запаленням, ендотеліальною дисфункцією чи тривалою дисавтономією [162-163]. Результати популяційних досліджень, у яких порівнювали показники SCORE2, Framingham та інших калькуляторів до та після

хвиль COVID-19, засвідчили лише незначні зміни розрахованого 10-річного ризику, незважаючи на поширеність перенесеної інфекції [164]. Це вказує, що ці шкали чутливі передусім до стабільних параметрів, а не до нових, специфічних механізмів ураження серцево-судинної системи.

На цьому тлі активно розвиваються мультипараметричні підходи, які інтегрують клінічні шкали, лабораторні біомаркери та інструментальні показники. У клінічних дослідженнях пацієнтів із COVID-19 демонстровано, що моделі, які поєднують традиційні фактори ризику з показниками ушкодження міокарда (NT-proBNP, тропонін), запалення, коморбідності за шкалою Charlson і загальними шкалами тяжкості, краще прогнозують потребу в інтенсивній терапії та госпітальну смертність, ніж будь-яка окрема „класична“ шкала [165-166]. Аналогічно, побудова моделей, що включають вікові та кардіометаболічні характеристики разом з ехокардіографічними параметрами та біомаркерами, демонструє суттєве покращення дискримінативної здатності порівняно з усталеними кардіологічними шкалами [167-169]. Узагальнення досвіду інших хронічних запальних станів свідчить, що в таких популяціях традиційні калькулятори систематично недооцінюють реальний серцево-судинний ризик, оскільки не враховують запальний тягар та імунно-опосередковані механізми судинного ушкодження [170]. Це дає підстави розглядати long COVID як модель хронічного запального захворювання, у якій SCORE2, Framingham та ASCVD залишаються корисними для базової оцінки атеросклеротичного ризику, але потребують доповнення постковід-специфічними змінними. Перспективним видається створення мультипараметричних, можливо, алгоритмічно підтриманих моделей, які інтегрують традиційні фактори, лабораторні біомаркери, інструментальні предиктори та маркери автономної дисфункції з метою більш точної довгострокової стратифікації серцево-судинного ризику у пост-COVID когорті.

Водночас накопичені дані переконливо свідчать, що біомаркери самі по собі рідко є достатніми для надійного прогнозування серцево-судинних ускладнень. Навіть у великих доковідних популяційних дослідженнях додавання декількох кардіальних біомаркерів до традиційних моделей ризику покращує дискримінацію

та перекласифікацію лише помірно [177]. У контексті постковідного синдрому ситуація ускладнюється ще більшою гетерогенністю фенотипів, перекриттям рівнів біомаркерів між симптомними та безсимптомними пацієнтами та відсутністю універсальних порогових значень [171-173]. Огляд сучасних підходів до використання біомаркерів у стратифікації серцево-судинного ризику підкреслює, що їхня максимальна ефективність досягається у складі мультипараметричних моделей, які інтегрують лабораторні показники з клінічними характеристиками, інструментальними даними та, за можливості, багатовимірними профілями [174-178]. У такій парадигмі біомаркери слід розглядати як критично важливу, але не єдину складову системи прогнозування: вони відкривають шлях до глибинного розуміння патогенезу й формування терапевтичних мішеней, проте для виділення групи високого ризику, своєчасної корекції лікування та моніторингу необхідний перехід до комплексних прогнозних моделей, включно з методами статистичного моделювання та технологіями штучного інтелекту. Саме ця логіка обґрунтовує подальший фокус на розробці та валідації інструментів прогнозування довгострокових серцево-судинних наслідків COVID-19 [148, 155-157, 162, 163, 165, 168, 169, 174-176].

### **1.6. Сучасні підходи до стратифікації ризику та прогнозування віддалених кардіоваскулярних подій після COVID-19.**

Традиційні статистичні підходи залишаються основним інструментом оцінки віддаленого кардіоваскулярного ризику після перенесеного COVID-19 у наявних когортних дослідженнях. Типово використовують ретроспективні або проспективні когортні дизайни з формуванням експонованої групи пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 та однієї чи кількох контрольних когорт (історичні, сучасні контролі без COVID-19, пацієнти з іншими гострими респіраторними інфекціями), з подальшим моделюванням часових до події наслідків (нові випадки серцево-судинних подій, MACE, тромботичні ускладнення) за допомогою багатовимірних Cox-моделей з поправкою на традиційні фактори ризику, супутню патологію та тяжкість інфекції. Одним із

небагатьох досліджень, у якому прямо поставлено завдання індивідуального прогнозування, є робота Н.М. la Roi-Тееuw та співавт., що використала велику базу даних первинної ланки Великобританії для побудови моделей короткострокового ризику пост-COVID-19 серцево-судинних подій з використанням логістичної регресії з регуляризацією та внутрішньою й зовнішньою валідацією у незалежних когортах вакцинованих і невакцинованих пацієнтів [179]. Незважаючи на високу дискримінаційну здатність (с-статистика  $\geq 0,90$ ), дуже низька абсолютна частота подій ( $< 1\%$  у більшості пацієнтів) обмежила клінічну корисність цих моделей для персоналізованого ведення [179]. Більш типовим є підхід, застосований А.К. Коуата та співавт. у національній когорті понад 23 млн дорослих у США, де за допомогою багатовимірних Cox-моделей оцінювали постгострий ( $> 30$  днів) ризик інцидентних серцево-судинних подій у пацієнтів із COVID-19 порівняно з кількома групами контролів; було показано стійке підвищення ризику будь-яких СС-подій (HR близько 1,7) як у пацієнтів з цукровим діабетом, так і без нього [180]. У великій міській когорті системи охорони здоров'я Бронкса J.Y. Lu та співавт. використали Cox-моделі та функції кумулятивної захворюваності з урахуванням конкурентних ризиків для аналізу нових серцево-судинних захворювань у 56 400 пацієнтів з COVID-19 та понад мільйона контролів протягом до 3,5 року спостереження; було продемонстровано, що госпіталізований перебіг асоціюється з вираженим зростанням ризику MACE, аритмій, тромбозів та інших ускладнень, тоді як у негоспіталізованих ризик помірно, але статистично значуще підвищений [181-185].

Впродовж перших хвиль пандемії було запропоновано велику кількість клінічних шкал ризику, орієнтованих на прогноз тяжкого перебігу та короткострокової летальності при COVID-19. Найвідомішим прикладом є 4С Mortality Score, розроблений на основі великої багатонаціональної когорти госпіталізованих пацієнтів за протоколом ISARIC, де за допомогою традиційної логістичної регресії були відібрані такі предиктори, як вік, кількість супутніх захворювань, частота дихання, насичення крові киснем, рівень сечовини та С-реактивного білка, із подальшою стратифікацією ризику 30-денної смертності на кілька категорій [186]. Аналогічний підхід реалізовано у CALL-скорі, де

коморбідність, вік, кількість лімфоцитів і рівень лактатдегідрогенази використовувалися для прогнозу прогресування пневмонії до важкого або критичного стану, знову ж таки в межах короткого (до 14 днів) часового горизонту [187]. Модель COVID-GRAM передбачала ризик розвитку критичного стану (неінвазивна або інвазивна вентиляція, потрапляння до відділення інтенсивної терапії, смерть) на основі поєднання клінічних та лабораторних показників та також спиралася на комбінацію селекції змінних і подальшого застосування логістичної регресії [188]. VACO Index, побудований на даних системи охорони здоров'я ветеранів США, використовував демографічні характеристики та фонові захворювання для оцінки 30-денної смертності після встановлення діагнозу COVID-19, демонструючи, що навіть суто адміністративні дані можуть забезпечувати прийнятну дискримінацію в популяції високого ризику, але залишаючись специфічними для відповідної когорти [189]. Популяційно орієнтована модель Vela та співавт. інтегрувала відомості про вік, індекс коморбідності й соціально-економічні характеристики для стратифікації ризику важкого COVID-19, що розширило застосовність шкал за межі госпіталізованих хворих, але все одно залишило фокус на гострій фазі захворювання [190].

Попри значну кількість досліджень, що задокументували підвищений ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із тривалим COVID, наявний ландшафт прогнозування віддалених кардіоваскулярних наслідків залишається фрагментованим і методологічно незрілим. Систематичні огляди свідчать про стабільно підвищену частоту серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, тромбоемболічні події, серцева недостатність, аритмії) у період від кількох місяців до двох і більше років після інфекції, проте переважна більшість робіт фіксує асоціації на рівні груп, не пропонуючи інструментів для індивідуальної стратифікації довгострокового ризику [191-195]. Крім того, вже на рівні первинних даних спостерігається виражена гетерогенність: відмінності у віковому складі, спектрі фонові кардіоваскулярної патології, варіантах вірусу, критеріях включення та визначеннях кінцевих точок істотно ускладнюють узагальнення результатів та будь-які спроби побудови універсальних моделей [194-196].

Методологічні огляди COVID-асоційованих прогностичних моделей систематично фіксують високий ризик упередженості, недостатні розміри вибірок, недостатнє звітування щодо специфікацій моделей, часте перенавчання та майже повну відсутність незалежної зовнішньої валідації [197-199]. Незалежні дослідження, які намагалися валідувати одразу кілька існуючих моделей у великих когортах госпіталізованих хворих, продемонстрували, що їхня прогностична здатність часто не перевищує прості моделі на основі віку або невеликої кількості ключових клінічних показників [200]. У новіших роботах показано, що для застосування моделей у відмінних клінічних контекстах потрібні суттєве оновлення, перекалібрування та інколи розширення предикторів, навіть якщо йдеться лише про прогноз госпітальної смертності чи ускладнень у відділеннях інтенсивної терапії [201]. Ці висновки в повній мірі екстраполюються на завдання прогнозування віддалених серцево-судинних подій: неоднорідність популяцій (вікові групи, імунний статус, структура коморбідності), зміна домінуючих варіантів SARS-CoV-2 та еволюція стандартів лікування роблять будь-які «раз і назавжди» розроблені моделі апріорі вразливими до втрати точності та потреби в постійному оновленні. Сукупно це формує декілька ключових гепів: відсутність спеціалізованих, кардіоваскулярно орієнтованих моделей із чітко визначеними довгостроковими ендпоінтами; обмежену узагальнюваність наявних інструментів між різними системами охорони здоров'я, віковими й клінічними групами; хронічний дефіцит незалежної зовнішньої валідації, включно з валідацією в популяціях із високим вихідним серцево-судинним ризиком. Методологічні аспекти побудови, валідації та критичної оцінки прогностичних моделей додатково розглянуто у працях [182-184, 191-193, 197, 198].

### **1.7. Штучний інтелект у кардіології та при COVID-19: можливості прогнозування віддалених наслідків.**

Штучний інтелект поступово трансформує кардіологію, переходячи від локальних діагностичних застосунків до комплексних систем прогнозування, здатних інтегрувати багатовимірні клінічні, лабораторні, інструментальні та

адміністративні дані. У контексті COVID-19 та його віддалених серцево-судинних наслідків це відкриває можливість переходу від традиційних регресійних підходів до більш гнучких моделей, які краще відображають нелінійні взаємозв'язки, взаємодії предикторів та приховану гетерогенність фенотипів тривалого перебігу захворювання [24]. Сучасні огляди демонструють, що арсенал методів штучного інтелекту у кардіології включає як класичні алгоритми машинного навчання, так і різноманітні архітектури глибинних нейронних мереж, які працюють із зображеннями, часовими рядами, текстом та даними з носимих пристроїв [24, 202]. Для задач прогнозування віддалених кардіоваскулярних подій після COVID-19 особливо релевантними є три великі класи підходів: (1) класичне машинне навчання для табличних даних; (2) глибинне навчання для медичної візуалізації й сигналів; (3) ненаглядовані та представницькі методи для виділення фенотипів тривалого COVID-19, що надалі можуть виступати як проміжні предиктори ризику.

Подальший розвиток інструментів штучного інтелекту у кардіології пов'язаний із глибинним навчанням, насамперед із згортковими нейронними мережами. Показовим є застосування відеоорієнтованих згорткових архітектур для автоматизованої оцінки систолічної функції лівого шлуночка, де модель продемонструвала точність, співставну з експертами, при аналізі десятків тисяч досліджень [203]. Аналогічні підходи застосовуються до комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та коронарної ангиографії, де CNN здатні виявляти субклінічне ремоделювання, фіброз та ступінь коронарного атеросклерозу, що є потенційно важливими компонентами моделей віддаленого ризику [24, 203]. Для електрокардіографії мережі, що поєднують згорткові та послідовні шари, продемонстрували можливість виявляти структурні захворювання серця (кардіоміопатії, клапанні вади) за стандартними 12-відведеними ЕКГ [204-205]. Ці результати засвідчують, що глибинне навчання може інтерпретувати медичну інформацію, недоступну для традиційних методів, що є критичним для прогнозування подій у пацієнтів із тривалим COVID-19, де структурні зміни нерідко залишаються субклінічними.

Крім того, для проблеми тривалого COVID-19 критично важливими є ненаглядовані та представницькі методи навчання, спрямовані на виявлення латентних фенотипів без попередньо заданої мітки результату. Застосування методів кластеризації, у тому числі з використанням алгоритмів машинного навчання, дозволило виділити кілька клінічних фенотипів тривалого COVID-19, що відрізняються за спектром симптомів, супутньою патологією та прогнозом, підтверджуючи високий ступінь гетерогенності цього стану [206-207]. Машинно-навчальні підходи дали змогу продемонструвати, що різні фенотипи long COVID асоціюються з відмінним впливом на якість життя та функціональний статус, зокрема у великих когортах пацієнтів, інфікованих варіантом Omicron [208]. У перспективі такі фенотипи можуть слугувати проміжними «мішенями» для побудови стратифікаційних моделей довгострокового серцево-судинного ризику, в яких кластеризаційні алгоритми та моделі представницького навчання дозволяють компактно кодувати багатовимірний простір симптомів, лабораторних і візуалізаційних показників. Сукупність зазначених класів алгоритмів формує методологічний фундамент для розробки інтегрованих біостатистичних і ШІ-моделей, орієнтованих на прогнозування віддалених кардіоваскулярних наслідків COVID-19 у гетерогенних клінічних популяціях.

Ще до початку пандемії COVID-19 у клінічній кардіології було сформовано потужний методологічний фундамент застосування методів штучного інтелекту для діагностики та стратифікації ризику серцево-судинних захворювань. У діагностиці ішемічної хвороби серця ключову роль відіграли моделі глибинного навчання для аналізу електрокардіограми, які на основі стандартних 12-відведених записів здатні автоматично виявляти гострий інфаркт міокарда та його підтипи. На великій когорті пацієнтів відділення невідкладної допомоги продемонстровано, що згорткові нейронні мережі, навчені на багаторічних рутинних даних, досягають високої чутливості й специфічності для діагностики інфаркту міокарда та перевершують за точністю традиційну інтерпретацію ЕКГ лікарями [209]. Аналогічні підходи поступово інтегрувалися в аналіз ехокардіографічних зображень, де моделі глибинного навчання використовують відеоряди апікальних

зрізів для виявлення регіональних порушень скоротливості та ознак ішемії, хоча систематичні докази їхнього впливу на клінічні кінцеві точки перед пандемією залишалися обмеженими [210-212].

З перших місяців пандемії COVID-19 методи штучного інтелекту активно застосовувалися для прогнозування тяжкого перебігу інфекції, потреби у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ), розвитку тромбозів і внутрішньолікарняної летальності. Ряд досліджень продемонстрували, що моделі машинного навчання, побудовані на клініко-лабораторних показниках при надходженні до стаціонару, можуть забезпечувати прийнятну дискримінаційну здатність для прогнозування потреби в ШВЛ і смерті [213-215]. Наприклад, у проспективно сформованій когорті госпіталізованих хворих на COVID-19 моделі градієнтного бустингу, натреновані на демографічних, клінічних та лабораторних змінних, дозволяли прогнозувати ризик інвазивної вентиляції й летального завершення з помітним перевищенням точності порівняно з базовими клінічними шкалами [216]. Паралельно демонструвалася можливість використання глибинного навчання для аналізу рентгенограм грудної клітки, де згорткові нейронні мережі, що екстрагують просторові ознаки ураження легень, забезпечували прогноз результатів у пацієнтів ВІТ із тяжким COVID-19 [217]. Таким чином, на ранньому етапі пандемії було закладено дві ключові парадигми: табличні моделі машинного навчання для прогнозу на основі електронних медичних записів та глибинні візуальні моделі для стратифікації ризику.

Систематичні огляди й метааналізи застосування машинного навчання при COVID-19 підтверджують, що переважна більшість моделей розроблялася для прогнозу тяжкого перебігу, необхідності ВІТ/ШВЛ або госпітальної летальності з горизонтом прогнозу від декількох днів до 28-30 діб [218-223]. При цьому автори послідовно відзначають суттєві методологічні обмеження: невеликі вибірки, ретроспективний дизайн, відсутність або обмеженість зовнішньої валідації, високий ризик упередженості відбору та недостатню прозорість щодо передобробки даних і внутрішньої структури моделей [222]. Окремо підкреслюється, що майже відсутні моделі, які б були спрямовані на довгострокові

наслідки COVID-19, зокрема на віддалені серцево-судинні події після виписки зі стаціонару; більшість досліджень не включали події після 60-90 днів та не розглядали специфічно кардіоваскулярні кінцеві точки. Крім того, використання статичних предикторів, отриманих при надходженні, обмежувало можливість відображення динаміки клінічного стану, а більшість моделей не враховували структурні та функціональні кардіальні зміни, що формують основу довгострокового ризику. Таким чином, хоча досвід застосування штучного інтелекту при гострому COVID-19 продемонстрував здатність моделей точно прогнозувати тяжкі ускладнення в короткому часовому горизонті, він залишив невирішеним питання побудови валідованих прогнозних інструментів для віддалених кардіоваскулярних наслідків, що й зумовлює актуальність подальших досліджень у цьому напрямі. Попри значний прогрес у застосуванні штучного інтелекту при гострому перебігу COVID-19, наявні рішення, орієнтовані на довгострокові наслідки інфекції, залишаються фрагментарними й переважно пілотними. Огляд літератури свідчить, що більшість ШІ-моделей для тривалого COVID-19 (long COVID) розроблено з метою діагностики синдрому або фенотипування персистуючих симптомів, а не для формалізованого прогнозу віддалених серцево-судинних подій [224]. Наголошується, що наявні підходи фокусуються на обмежених наборах даних, відсутності стандартизованих кінцевих точок та, як правило, не мають зовнішньої валідації, особливо у вимірі кардіоваскулярних ускладнень [224-229]. Отже, на сьогодні домінує дослідницька парадигма «виявлення» і «опису» фенотипів тривалого COVID-19, тоді як системні моделі прогнозування віддаленого ризику, зокрема серцево-судинного, перебувають на ранній стадії розвитку.

Попри суттєвий прогрес у розробці моделей штучного інтелекту для кардіології та COVID-19, ключовою перешкодою для їхнього переходу від дослідницького середовища до рутинної практики залишається обмежена пояснюваність, ризику систематичної упередженості, нерозвинуте управління даними та відсутність продуманих стратегій інтеграції в клінічні маршрути. Сучасні підходи explainability, зокрема карти уваги, «теплові мапи» та узагальнені

індекси важливості ознак, нерідко створюють хибне враження прозорості моделі, не забезпечуючи при цьому перевірюваного, стабільного й клінічно осмисленого зв'язку між тим, що «пояснює» алгоритм, та реальними патофізіологічними механізмами [230-232]. Це особливо критично для моделей, які претендують на роль інструментів прийняття клінічних рішень щодо довгострокового серцево-судинного ризику після COVID-19, де від лікаря вимагається не лише технічна довіра до метрики точності, але й переконливе розуміння, чому саме той чи інший пацієнт класифікується як високий ризик. У цій дисертації зазначене частково адресовано за рахунок переорієнтації з «чорних скриньок» на поєднання конкурентоспроможних, але відносно інтерпретованих алгоритмів із формалізованим аналізом чутливості й стабільності внеску окремих предикторів у прогноз [205, 206, 210-215, 218-221, 225-228, 233].

**Резюме.** Узагальнюючи, можна констатувати наявність переконливої доказової бази, яка підтверджує стійкий зв'язок перенесеної інфекції SARS-CoV-2 з широким спектром віддалених серцево-судинних наслідків. Великі національні та міжнародні когортні дослідження показали підвищений ризик ішемічної хвороби серця, мозкового інсульту, серцевої недостатності, аритмій, тромбоемболічних ускладнень і серцево-судинної смертності протягом щонайменше року після гострого епізоду, причому надлишковий ризик зберігається навіть у пацієнтів без важкого перебігу хвороби та вираженої фонової патології [15, 30, 135, 136]. Систематичні огляди довгострокових наслідків COVID-19 та феномену тривалого COVID підтверджують мультисистемний характер постковідного синдрому, у межах якого кардіоваскулярні події посідають провідне місце за внеском у тягар хвороби, зумовлюючи суттєве зростання використання ресурсів охорони здоров'я [9, 10, 30]. Дані щодо венозних тромбоемболій, зокрема глибокого венозного тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії, виявляють тривале збереження підвищеного ризику, що підкреслює роль персистуючої коагулопатії та ендотеліальної дисфункції як ключових ланок патогенезу постковідних серцево-судинних ускладнень [135-137].

Водночас, попри накопичення знань про клінічні фенотипи тривалого COVID-19 і численні фактори ризику, уявлення про біомаркери та предиктори віддалених серцево-судинних подій залишаються фрагментарними. Найпереконливіші дані стосуються кардіоспецифічних маркерів ушкодження міокарда (тропоніни, NT-proBNP), які асоціюються з підвищеною частотою серцевої недостатності, аритмій та MACE у віддаленому періоді [15, 30]. Запальні маркери, насамперед інтерлейкін-6 і С-реактивний білок, демонструють стійкий зв'язок з несприятливими подіями та смертністю, відображаючи роль системного хронічного запалення як детермінанти ремоделювання серцево-судинної системи [36, 152]. Показано, що персистуюче підвищення рівня D-димеру можуть зберігатися протягом місяців після клінічного одужання і асоціюються з тромботичним ризиком [153, 154]. Однак більшість робіт аналізують окремі маркери в ізоляції, спираються на невеликі, часто однорівневі вибірки та обмежений період спостереження, що не дозволяє сформувати цілісну панель предикторів довгострокових серцево-судинних наслідків COVID-19 і інтегрувати ці біомаркери в рутинні інструменти стратифікації ризику [30, 36].

Аналіз сучасних підходів до прогнозування засвідчив, що наявні моделі лише частково вирішують завдання, що постали перед кардіологічною спільнотою. Традиційні інструменти оцінки 10-річного серцево-судинного ризику, такі як алгоритми SCORE2, були розроблені до пандемії, ґрунтуються на класичних факторах ризику (вік, артеріальний тиск, ліпідний профіль, тютюнопаління) та не враховують внеску перенесеної SARS-CoV-2-інфекції як незалежного модифікатора ризику, а також специфічних постковідних фенотипів, запальних і тромботичних маркерів [11, 23]. COVID-специфічні клінічні шкали, створені переважно для прогнозування госпітальної летальності або розвитку критичного стану, орієнтовані на короткострокові горизонти (до 30 діб), переважно оцінюють загальний тяжкий перебіг інфекції й не розраховані на прогноз віддалених серцево-судинних подій після виписки [179, 188]. Навіть ті моделі, які використовують сучасні регресійні підходи та забезпечують прийнятну дискримінацію, здебільшого фокусуються на відносному ризику на рівні популяції й рідко

трансформуються у практичні інструменти індивідуалізованої довгострокової стратифікації ризику [179, 185]. Додатковим обмеженням є недостатня зовнішня валідація, гетерогенність популяцій за віком, расово-етнічним складом, вакцинальним статусом і доступом до медичної допомоги, що ускладнює узагальнюваність отриманих результатів для інших країн, зокрема України [15, 30].

Таким чином, сформульована на основі огляду літератури прогалина в дослідженнях полягає у відсутності комплексного, патогенетично обґрунтованого й клінічно апробованого підходу до довгострокової оцінки серцево-судинного ризику після COVID-19. З одного боку, недостатньо з'ясовані механізми, що поєднують гостру інфекцію з хронічними серцево-судинними наслідками, а також не повністю визначено спектр біомаркерів і клініко-інструментальних предикторів, які в сукупності відображають справжній індивідуальний ризик у віддаленому періоді, що особливо важливо для розробки ефективних методів запобігання та лікування небажаних наслідків [15, 30, 36, 152-154]. З іншого боку, бракує валідованих моделей, спеціально орієнтованих на прогноз віддалених серцево-судинних подій у пост-COVID-пацієнтів, що інтегрували б демографічні, клінічні, лабораторні та інструментальні показники, використовували б переваги сучасних методів штучного інтелекту, але при цьому залишалися інтерпретованими, узагальнюваними й придатними до включення у стандартизовані схеми стратифікації ризику, що надзвичайно важливо для виділення пацієнтів високого ризику та ретельного моніторингу цих груп людей [23, 24, 179, 224, 230, 231]. Саме ці невирішені питання обумовлюють необхідність виконання власного дослідження, спрямованого на розробку й валідацію комплексної моделі прогнозування віддалених серцево-судинних подій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, з урахуванням біомаркерів, клініко-інструментальних характеристик та вимог до пояснюваності й клінічної інтеграції. Такий підхід логічно визначає мету дисертації та формує коло завдань, що стосуються ідентифікації релевантних предикторів, побудови й оптимізації моделі, її внутрішньої та зовнішньої валідації, а також оцінки потенціалу впровадження в реальну кардіологічну практику.

Результати огляду літератури висвітлені у відповідних публікаціях [234-235].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### **2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих і дизайн дослідження.**

Дисертаційне дослідження було виконане на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету на базі терапевтичних (інфекційних) відділень Центральної міської клінічної лікарні та Міського інсультного центру ЦМКЛ м. Чернівці упродовж 2021-2024 рр. Дизайн дослідження передбачав проспективне лонгітюдне спостереження за пацієнтами, госпіталізованими з приводу COVID-19-асоційованої пневмонії, з подальшим відстеженням віддалених серцево-судинних наслідків.

Проведення роботи відповідало основним міжнародним і національним етичним та правовим вимогам: дослідження проводилося з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) [236], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) [237], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.) [238], наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., [239]. Матеріали дисертації були розглянуті та схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету як під час планування (протокол № 1 від 15.09.2022), так і після завершення проведення дисертаційного дослідження (протокол №5 від 19.02.2026).

Діагноз коронавірусної хвороби встановлювали відповідно до чинних на момент госпіталізації стандартів медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України № 722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» з урахуванням подальших редакцій та змін [240]. Усі пацієнти, включені до основної групи, мали лабораторно підтверджену SARS-CoV-2-інфекцію (позитивний ПЛР-тест) у поєднанні з верифікованою за результатами рентгенографії органів грубної порожнини та/або комп'ютерної томографії пневмонією.

Оцінку важкості стану на момент госпіталізації здійснювали із застосуванням шкали NEWS2, розробленої та рекомендованої Королівським коледжем лікарів (Royal College of Physicians, 2017) для стандартизованої оцінки тяжкості гострого захворювання в умовах стаціонару [241]. Застосування NEWS2 для стратифікації ризику при COVID-19 узгоджується з рекомендаціями МОЗ щодо раннього виявлення хворих із високим ризиком клінічного погіршення.

Стратифікацію довгострокового серцево-судинного ризику здійснювали за оновленими європейськими шкалами SCORE2 та SCORE2-Diabetes, що дозволяють оцінити 10-річний ризик першої фатальної або нефатальної серцево-судинної події у загальній популяції та в осіб із цукровим діабетом 2-го типу відповідно [23].

До дослідження включали пацієнтів, які відповідали таким критеріям:

- вік від 40 до 70 років;
- наявність підписаної письмової інформованої згоди на участь у дослідженні;
- лабораторно підтверджений COVID-19 (позитивний ПЛР-тест) у поєднанні з пневмонією, підтвердженою рентгенографією або комп'ютерною томографією органів грудної клітки;
- відсутність раніше встановлених серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних судин, вади серця, клінічно значущі аритмії (в т.ч. фібриляція/тріпотіння передсердь), хронічна серцева недостатність, кардіоміопатії).

В дослідження не включали хворих:

- за відсутності або відкликання інформованої згоди;
- вагітних чи жінок в період лактації;
- за наявності психічних розладів, даних про активну туберкульозну інфекцію, вірусних гепатитів, ВІЛ/СНІД, наркотичної чи алкогольної залежності;
- із задокументованими серцево-судинними подіями в анамнезі (гострий коронарний синдром, гострий мозковий інсульт/транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія легеневої артерії тощо);

- за умови госпітальної смертності;
- за наявності чи виявленні протягом періоду спостереження онкологічних, гематологічних чи інших клінічно-значущих соматичних захворювань (не серцево-судинного генезу), здатних істотно модифікувати ризик віддалених кардіоваскулярних подій.

Такий підхід забезпечив формування відносно однорідної когорти пацієнтів без попередньо діагностованої серцево-судинної патології, у яких розвиток кардіоваскулярних ускладнень можна розглядати як потенційно асоційований із перенесеною SARS-CoV-2-інфекцією та супутніми факторами ризику.

*Таблиця 2.1*

Статеві-вікова структура основної вибірки пацієнтів з COVID-19.

<b>Група</b>	<b>n</b>	<b>Середній вік±SD, роки</b>	<b>Медіана [Q1; Q3], роки</b>	<b>Мін-Макс, роки</b>
<b>Загалом</b>	317	56,36±8,83	56,00 [48,00; 65,00]	40,00-69,00
<b>Жінки</b>	154	55,99±9,11	55,00 [47,25; 64,75]	40,00-69,00
<b>Чоловіки</b>	163	56,72±8,57	56,00 [49,00; 65,00]	42,00-69,00

У дослідження включено 317 пацієнтів основної вибірки, для яких повністю були наявні ключові демографічні показники: вік і стать. Статеві структура вибірки була майже збалансованою: чоловіки становили 163 особи (51,42%), жінки – 154 особи (48,58%) (табл. 2.1). Відсутність суттєвого дисбалансу за статтю є методологічно важливою перевагою, оскільки зменшує ймовірність перекосу оцінок ризику при аналізі серцево-судинних наслідків і підвищує узагальненість результатів для популяції пацієнтів обох статей.

Віковий профіль вибірки характеризувався переважанням осіб середнього та старшого віку. Загалом середній вік становив 56,36±8,83 років; медіана – 56,00 років з міжквартильним інтервалом 48,0-65,0, що вказує на симетричний розподіл віку. Аналіз за статтю продемонстрував близькі значення віку у жінок та чоловіків:

середній вік жінок –  $55,99 \pm 9,11$  років та чоловіків –  $56,72 \pm 8,57$  року ( $p=0,967$ ). Таким чином, групи були співставними за віком, що є важливим для коректного порівняння відмінностей у перебігу коронавірусної хвороби та віддалених серцево-судинних подій.

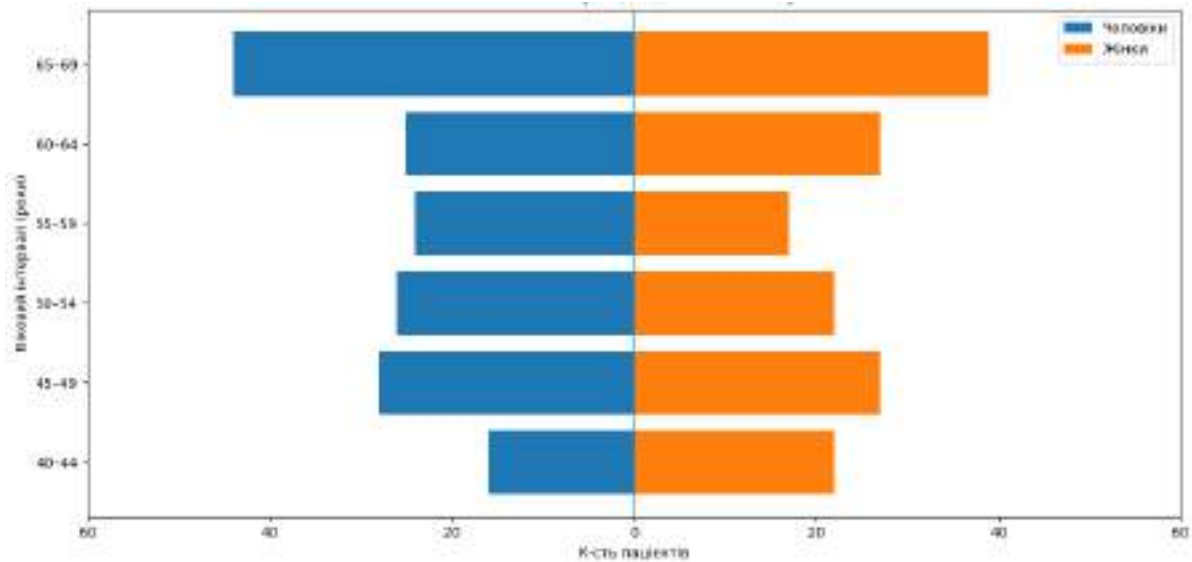


Рисунок 2.1. Статеві-вікова піраміда основної вибірки пацієнтів з COVID-19.

Для кращої інтерпретації даних віковий склад додатково представлено у розрізі вікових груп згідно класифікації ВООЗ (рис. 2.1). Основну частку сформували пацієнти віком 60-69 років – 135 осіб (42,59%), тоді як групи 40-49 і 50-59 років становили відповідно 93 (29,34%) та 89 (28,08%) пацієнтів. У межах вікових груп розподіл за статтю залишався рівномірним: у категорії 40-49 років жінки переважали незначно (49 проти 44), у 50-59 років було дещо більше чоловіків (50 проти 39), у 60-69 років співвідношення було близьким (69 чоловіків та 66 жінок). Така структура підтверджує репрезентативність вибірки.

Антропометричний аналіз показав що середній індекс маси тіла становив  $28,77 \pm 5,74$  кг/м<sup>2</sup>, медіана –  $28,50$  кг/м<sup>2</sup> з міжквартильним інтервалом 24,40-32,40 кг/м<sup>2</sup>. Діапазон значень був широким (16,00-44,50 кг/м<sup>2</sup>). Категоризацію індексу маси тіла виконано за загальноприйнятою класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (рис. 2.3). Нормальна маса тіла (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) виявлена у 77 пацієнтів (24,29%). Найбільшу частку становили особи з надлишковою масою тіла

(25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) – 104 (32,81%). Ожиріння різних ступенів сумарно реєструвалося у 126 пацієнтів (39,75%): ожиріння I ступеня – у 80 (25,24%), II ступеня – у 32 (10,09%), III ступеня – у 14 (4,42%). Дефіцит маси тіла (<18,5 кг/м<sup>2</sup>) зафіксовано у 10 осіб (3,15%). Аналіз розподілу ІМТ за статтю засвідчив подібні закономірності у жінок і чоловіків: у кожній категорії рівномірно представлені обидві статі, без різко вираженого перекошу.

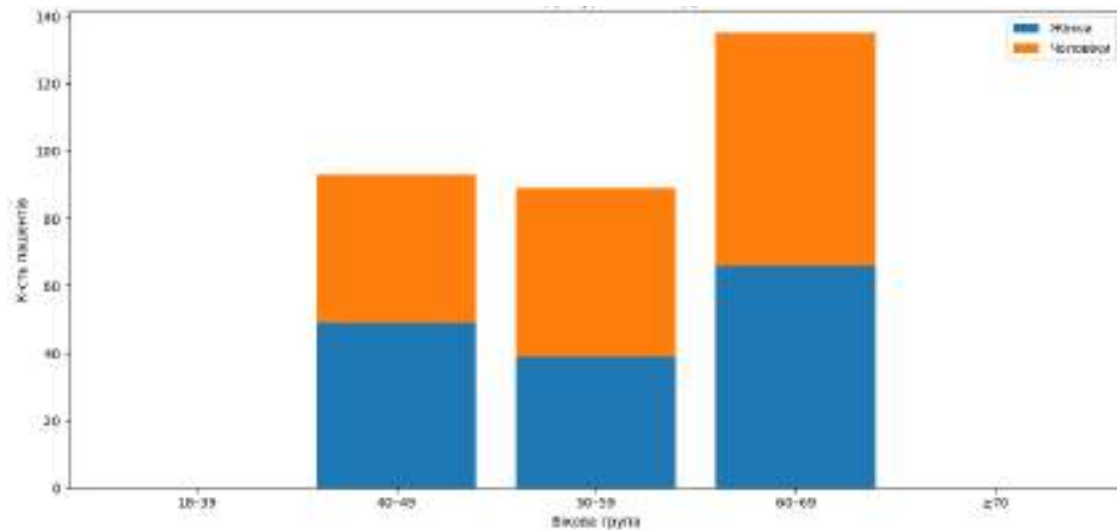


Рисунок 2.2. Розподіл пацієнтів за віковими групами згідно з сучасною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Оцінку вихідного серцево-судинного ризику в обстеженій вибірці здійснювали із застосуванням шкали SCORE2, що дозволяє стандартизовано стратифікувати пацієнтів за категоріями ризику розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Для пацієнтів з цукровим діабетом використовували модифіковану шкалу SCORE2 Diabetes. У цілому, структура ризику SCORE2 у вибірці відображала переважання пацієнтів із підвищеним кардіоваскулярним ризиком: високий ризик встановлено у 162 осіб (51,10%), помірний ризик – у 140 (44,16%), тоді як низький ризик траплявся рідко – у 15 (4,73%). Категорія «дуже високий ризик» у цьому наборі даних не фіксувалася, оскільки була виключена на етапі відбору хворих, відповідно до критеріїв виключення з дослідження.

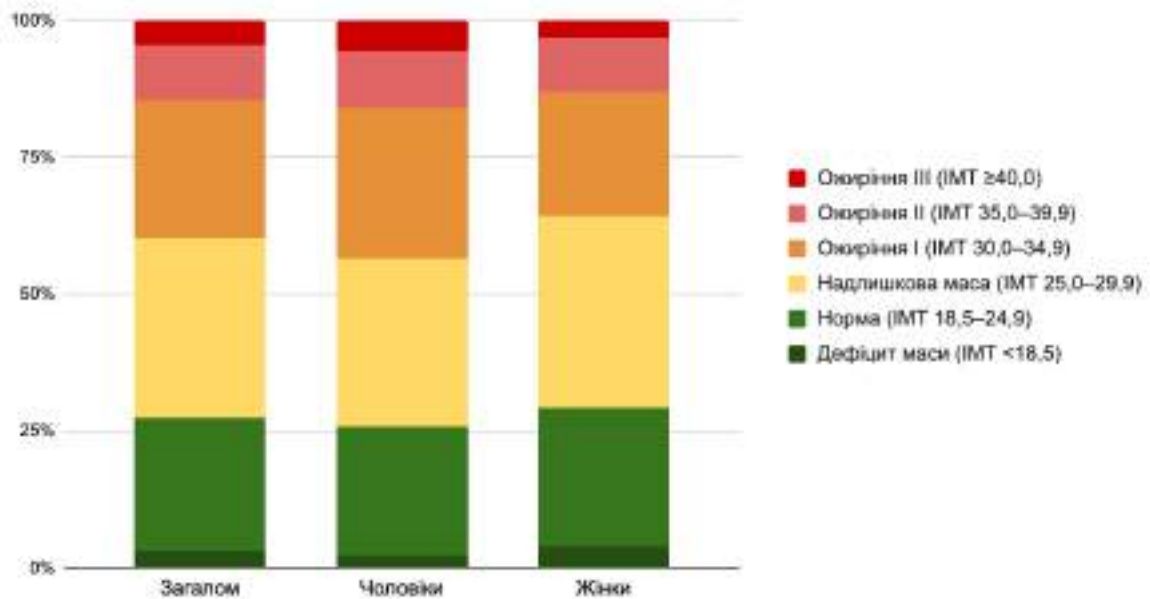


Рисунок 2.3. Розподіл пацієнтів за рівнем індексу маси тіла (ІМТ) згідно класифікації ВООЗ.

Структуру супутньої патології в основній вибірці оцінювали за даними анамнезу та супровідної медичної документації. За результатами аналізу, цукровий діабет наявний у 52 пацієнтів, що становить 16,4% вибірки, частота хронічних гастроентерологічних захворювань (хронічний гастрит, панкреатит, холецистит, хронічні захворювання печінки в ремісії) становила 48 випадків (15,14%), ревматологічні захворювання опорно-рухової системи (переважно з низькою активністю) зареєстровано у 37 осіб (11,67%), захворювання дихальної системи (бронхіальна астма або хронічне обструктивне захворювання легень) виявлені у 41 пацієнта (12,93%), патологія сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба) траплялася у 22 осіб (6,94%).

Важкість стану пацієнтів на етапі госпіталізації оцінювали, згідно рекомендацій МОЗ, із застосуванням шкали національної системи раннього попередження – National Early Warning Score (NEWS2), яка інтегрує ключові фізіологічні параметри та дозволяє стандартизовано кількісно відобразити ризик клінічного погіршення. Використання NEWS2 у межах цього дослідження забезпечило уніфіковану характеристику вихідного стану пацієнтів на етапі стаціонарного лікування та створило базу для подальшого аналізу зв'язку між

тяжкістю гострого періоду коронавірусної хвороби і віддаленими кардіоваскулярними наслідками. Так, у цілому по вибірці середнє значення NEWS2 становило  $9,48 \pm 3,01$  бала; медіана – 9,0 бала з міжквартильним інтервалом 7,0-12,0 бала. Мінімальне та максимальне значення коливалися від 5 до 16 балів, що відображає широкий спектр клінічної тяжкості серед госпіталізованих пацієнтів та відповідає критеріям необхідності госпіталізації пацієнтів до інфекційного відділення згідно відповідного наказу МОЗ.

Аналіз клінічної оцінки важкості протікання пневмонії впродовж курсу лікування продемонстрував наступне: важкий перебіг зафіксовано у 225 осіб (70,98 %), перебіг середньої важкості – у 76 (23,97 %), критичний перебіг – у 16 (5,05 %). При цьому результати оцінки за NEWS2 чітко відображали градієнт тяжкості. У пацієнтів із перебігом середньої важкості NEWS2 був низьким і відносно гомогенним:  $5,82-0,65$  бала (медіана 6,0 [5,0-6,0]). Для важкого перебігу NEWS2 був істотно вищим:  $10,27 \pm 2,14$  бала (медіана 10,0 [9,0-12,0]). Найвищі значення спостерігалися при критичному перебігу:  $15,81 \pm 0,54$  бала (медіана 16,0 [16,0-16,0]), що вказує на практично максимальний рівень фізіологічної декомпенсації та високу потребу у постійному моніторингу стану пацієнта та лікування в умовах палати інтенсивної терапії.

У більшості пацієнтів госпіталізація супроводжувалася необхідністю оксигенотерапії. Так, кисневу дотацію через маску з потоком 3-10 л/хв отримували 164 пацієнти, що становить 51,74% вибірки, оксигенотерапія з потоком 10-20 л/хв застосовувалася у 46 осіб (14,51%), а понад 20 л/хв – у 15 пацієнтів (4,73%), що відображає частку хворих із найбільш вираженою дихальною недостатністю та високою імовірністю потреби у розширеній респіраторній підтримці. Водночас 92 особи (29,02%) не потребували кисневої дотації. Сумарно, потреба у будь-якій оксигенотерапії (від 3 л/хв і більше) була зафіксована у 225 пацієнтів, тобто у 70,98% вибірки. Тривалість перебування у стаціонарі коливалася від 9 до 41 дня, а середнє значення становило  $15,61 \pm 6,43$  дня.

За всією когортою здійснювалося 18-місячне проспективне спостереження, яке включало аналіз медичної документації (амбулаторних карт, епікризів,

результатів інструментальних досліджень), телефонні та очні консультації-«чек-апи» з метою виявлення кінцевих точок дослідження. До основних кінцевих точок було віднесено:

- великі кардіоваскулярні події (MACE): гострий коронарний синдром, гострий мозковий інсульт, тромбоемболія легеневої артерії;
- вперше діагностовану артеріальну гіпертензію;
- аритмії (фібриляція/тріпотіння передсердь, суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолії, інші клінічно значущі порушення ритму);
- міокардит, кардіоміопатії;
- хронічний коронарний синдром (стенокардія);
- синдром серцевої недостатності.

Паралельно здійснювалася оцінка загального стану пацієнтів, їхніх скарг, толерантності до фізичного навантаження та якості життя за допомогою стандартизованих опитувальників.

Після завершення періоду спостереження отримані та акумульовані дані були оформлені, статистично оброблені та детально проаналізовані на предмет виникнення несприятливих наслідків COVID-19. Отримана вибірка даних була оформлена в датасет, стандартизована та нормалізована з метою подальшого навчання розробленої конволюційної нейронної мережі (CNN) задля ефективного прогнозування віддалених кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби.

У межах загального проспективного дослідження була сформована також окрема клінічна група з 90 осіб для поглибленого вивчення рівнів біохімічних маркерів при COVID-19, окремих серцево-судинних захворюваннях та у здорових осіб. До цієї підвибірки увійшли:

- 10 пацієнтів з активною COVID-19-асоційованою пневмонією (з основної вибірки) – група PC+ (pneumonia COVID+);
- 30 осіб, з гострим мозковим інсультом та документованою впродовж останніх 12 місяців SARS-CoV-2-інфекцією – група SC+ (stroke COVID+);

- 30 осіб з гострим мозковим інсультом без підтвердженого епізоду COVID-19 чи відповідної клінічної симптоматики в анамнезі за останній рік – група SC- (stroke COVID-);
- 20 умовно здорових осіб контролю – група N (normal).

У даного контингенту здійснювався цілеспрямований забір венозної крові для лабораторного аналізу біомаркерів (молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) та високочутливий С-реактивний протеїн (hsCRP)) із отриманням окремої письмової інформованої згоди. Пацієнти з групи PC+ та PC- були госпіталізовані до Міського інсультного центру Центральної міської клінічної лікарні з діагнозом гострого мозкового інсульту, а саме інфаркту головного мозку, згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я від 20 червня 2024 № 1070 про затвердження Стандарту медичної допомоги «Ішемічний інсульт» [242]. До дослідження ввійшли пацієнти, в яких в анамнезі не було попередніх серцево-судинних подій чи клінічно значимих проявів серцево-судинних захворювань (аналогічні критерії включення та виключення що і в основній групі). Включали пацієнтів, яким не проводилась тромболітична терапія (у зв'язку з госпіталізацією після завершення “терапевтичного вікна”). До групи контролю ввійшли умовно здорові особи що не мали в анамнезі перенесеної клінічно чи лабораторно-підтвердженої коронавірусної хвороби. Структура цієї вибірки, протоколи забору та методи лабораторного аналізу детально викладені у відповідних розділах дисертації.

Лікування хворих відбувалось згідно з відповідним наказом МОЗ України і передбачало використання НПЗП, стероїдів, антикоагулянтів, за обґрунтованої необхідності – антибактеріальну терапію, інфузійну терапію, за потреби – корекцію глікемії (інсулінотерапія та/або використання таблетованих цукрознижувальних препаратів – згідно рекомендацій ендокринолога). Рекомендації щодо режиму харчування, ліжкового режиму, а також плану реабілітації, амбулаторного спостереження, лікування після виписки зі стаціонару – надавалися відповідно до чинного протоколу надання медичної допомоги хворим з COVID-19 [240]. Окремим пацієнтам, залежно від індивідуального серцево-судинного ризику, особливостей перебігу пневмонії, отримання антикоагулянтів

від час стаціонарного лікування (парентеральний шлях введення), а також соціально-економічних факторів, лікуючими лікарями було рекомендовано продовжити після виписки зі стаціонару прийом антикоагулянтів (а саме нових оральних антикоагулянтів (НОАК)) або антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти) відповідно до існуючих на момент лікування підходів до антитромботичної профілактики у таких пацієнтів. Пацієнти з цукровим діабетом були проконсультовані лікарем-ендокринологом безпосередньо перед завершенням лікування в умовах стаціонару, а також отримували необхідні консультації спеціалістів впродовж періоду спостереження. Діагноз вперше виявленого цукрового діабету виставлявся відповідно до чинних клінічних критеріїв, в тому числі на основі рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [243]. Гіпоглікемічна таблетована терапія призначалась згідно протоколу та Європейським рекомендаціям і передбачала призначення як метформіну, так й інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) в окремих випадках, додатково до базисної терапії, відповідно до рекомендацій лікаря-ендокринолога. Подібні особливості пост-госпітальної терапії в подальшому стали основою для нашого аналізу впливу лікувальної тактики на розвиток віддалених кардіоваскулярних наслідків COVID-19.

Усі ключові етапи дослідження відображені у Додатку А (рис. А.1).

## **2.2. Методи дослідження.**

Дослідження виконували на базі лабораторій кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету. Комплекс обстеження включав загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, лабораторні, імуноферментні, статистичні методи, а також методи штучного інтелекту з використанням глибинного навчання для побудови згорткових нейронних мереж. Загальноклінічні методи передбачали збір скарг та анамнезу, оцінку об'єктивного статусу, виявлення супутньої патології, аналіз перебігу гострого періоду та подальших наслідків. Антропометричні вимірювання включали визначення зросту та маси тіла з

подальшим розрахунком індексу маси тіла. Інструментальні методи охоплювали електрокардіографію, ехокардіографію, рентгенографію органів грудної клітки; за клінічними показаннями та за наявності результатів – комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові та сечі, визначення глюкози крові, розширені біохімічні аналізи, коагулограму, маркери запалення. Імуноферментні дослідження проводили для визначення hsCRP та ICAM-1. Статистичний аналіз виконували методами описової та інферентної статистики з оцінкою асоціацій і прогностичної здатності моделей. Для побудови прогностичних моделей віддалених кардіоваскулярних наслідків застосовували алгоритми штучного інтелекту, зокрема згорткові нейронні мережі, реалізовані в середовищі Python з попередньою стандартизацією та нормалізацією даних.

Тяжкість перебігу пневмонії оцінювали відповідно до чинних у період дослідження клінічних настанов і нормативних документів МОЗ України щодо ведення пацієнтів із коронавірусною хворобою, з урахуванням клінічних, лабораторних та візуалізаційних критеріїв. Впродовж стаціонарного лікування здійснювали ретроспективний і проспективний аналіз медичної документації (історії хвороби, протоколів обстежень, епікризів) з метою стандартизованого вилучення змінних для подальшого статистичного аналізу та моделювання.

Лабораторний блок включав загальний аналіз крові з реєстрацією гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, середнього об'єму еритроцита, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, ширини розподілу еритроцитів, швидкості осідання еритроцитів. Біохімічні дослідження передбачали визначення печінкових маркерів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, за наявності – гамма-глутамілтрансферази та лужної фосфатази), загального білірубину, ліпидограми, креатиніну, сечовини, глюкози; у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну додатково оцінювали глікозильований гемоглобін. Коагулограму аналізували за стандартними показниками згортання, окремо враховували Д-димер як маркер

тромбоутворення. Маркери системного запалення включали С-реактивний протеїн та інтерлейкін-6.

Загальний аналіз сечі оцінювали за якісними та напівкількісними характеристиками: наявність протеїнурії (якісна оцінка), відносна щільність, кислотність, лейкоцити, еритроцити, епітелій, циліндри, кристали, осад, а також наявність глюкози. Інструментальні обстеження включали аналіз електрокардіограм, ехокардіографічних параметрів і результатів рентгенографії органів грудної клітки; комп'ютерну томографію органів грудної клітки враховували за наявності з описом обсягу ураження та характеру змін.

Для імуноферментних досліджень венозну кров відбирали вранці натще або за стандартизованих умов, максимально наближених між візитами, із дотриманням правил асептики. Збір виконували з вени у вакуумні пробірки відповідного типу для отримання сироватки. Після коагуляції зразки центрифугували при стандартизованих режимах, після чого сироватку відбирали у марковані пробірки з урахуванням унеможливлення контамінації форменими елементами. Для забезпечення стабільності аналітів сироватку заморожували та зберігали у морозильному обладнанні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету при температурі -18-20 градусів Цельсія.

Визначення височутливого С-реактивного протеїну виконували методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням набору HsC-Reactive Protein ELISA Test System EL1-1049 («MONOCENT», США) відповідно до інструкції виробника. Оптичну щільність реєстрували на планшетному фотометрі при рекомендованій довжині хвилі, а концентрації розраховували за калібрувальною кривою.

Визначення молекули міжклітинної адгезії 1 проводили імуноферментним сендвіч-аналізом (ELISA) із застосуванням набору ELISA Human ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) ELISA Kit ELK 1033 («ELK Biotechnology», США). Методологічно сендвіч-підхід передбачав захоплення аналіту антитілами, іммобілізованими на твердій фазі, з наступним зв'язуванням детекційних антитіл та

ферментної мітки, що забезпечує кількісне вимірювання сигналу, пропорційного концентрації ICAM1. Якість лабораторних вимірювань контролювали шляхом використання стандартів і внутрішніх контролів, дотримання однакових умов інкубацій, а також аналізу відтворюваності повторних вимірювань у межах серій.

Статистичну обробку даних виконували після первинної верифікації, кодування змінних та контролю якості даних в електронних таблицях Google (Google Sheets) із подальшим аналізом у середовищі Python. Для кількісних показників попередньо оцінювали характер розподілу графічно (гістограми, діаграми розмаху) та за критерієм Шапіро-Віллка; додатково враховували показники асиметрії та ексцесу. За нормального розподілу дані подавали як середнє значення та стандартне відхилення, за відхилення від нормальності – як медіану та міжквартильний інтервал. Категоріальні змінні описували абсолютними та відносними частотами у відсотках.

Для порівняння двох незалежних груп за кількісними змінними застосовували двовибірковий t-критерій Стьюдента (за нормального розподілу та прийнятної однорідності дисперсій) або непараметричний критерій Манна-Вітні (за ненормального розподілу та/або наявності викидів). Однорідність дисперсій перевіряли критерієм Левена, а за його невиконання використовували модифікацію t-критерію з поправкою Велча. Для порівняння трьох і більше незалежних груп застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) за параметричних припущень або критерій Краскела-Волліса за непараметричних умов. У разі статистично значущих відмінностей виконували апостеріорні порівняння з корекцією за множинні порівняння (зокрема методами Бонферроні або Холма). Для аналізу змін показників у динаміці в межах однієї групи використовували парний t-критерій (за нормальності різниць) або критерій Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

Для категоріальних змінних застосовували критерій  $\chi^2$  Пірсона; якщо очікувані частоти у комірках були малими, використовували точний критерій Фішера. Для кількісної оцінки сили зв'язку між категоріальними змінними додатково розраховували коефіцієнт V Крамера. Зв'язки між кількісними

змінними оцінювали кореляційним аналізом: коефіцієнтом Пірсона для змінних із нормальним розподілом та лінійною залежністю або коефіцієнтом Спірмена за ненормального розподілу чи для монотонних залежностей; у разі потреби будували лінії тренду та оцінювали довірчі інтервали.

Для аналізу часу до настання події застосовували метод Каплана-Майєра з побудовою кривих виживаності (у тому числі у вигляді  $1-S(t)$ ); міжгрупові відмінності оцінювали за логранговим тестом. Для багатофакторного аналізу часових кінцевих точок використовували модель пропорційних ризиків Кокса з поданням результатів у вигляді відношення ризиків (hazard ratio, HR) та 95% довірчих інтервалів. У спостереженнях враховували праве цензурування.

Для моделювання прогнозу віддалених наслідків застосовували регресійні підходи відповідно до типу залежної змінної: бінарну логістичну регресію для дихотомічних кінцевих точок, лінійну регресію для безперервних результатів, а для часових кінцевих точок — модель Кокса. Відбір змінних здійснювали на підставі клінічної релевантності та результатів однофакторного аналізу з подальшим багатофакторним моделюванням. Мультиколінеарність оцінювали за фактором інфляції дисперсії (VIF), а придатність моделей — за статистиками якості підгонки, калібруванням та залишковою діагностикою. Результати логістичної регресії подавали як відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами.

Для оцінки асоціацій постгоспітальних терапевтичних стратегій в умовах нерандомізованого порівняння використовували підходи причинно-орієнтованого аналізу на основі propensity score. Для балансування коваріат між групами застосовували overlap weighting, а ефект лікування оцінювали в популяції клінічного перекриття. Як основну міру ефекту використовували різницю ризиків (risk difference, RD); 95% довірчі інтервали для оцінок ефекту визначали, зокрема, з використанням бутстреп-ресемплінгу.

Дискримінаційну здатність прогностичних моделей оцінювали ROC-аналізом із розрахунком площі під кривою (ROC-AUC). Для моделей бінарної класифікації визначали оптимальний поріг класифікації: для класичних

статистичних моделей – за індексом Юдена, а для окремих моделей машинного навчання – також за критерієм максимізації F1-міри залежно від постановки задачі. Додатково, особливо за умов дисбалансу класів, оцінювали площу під кривою “precision-recall” (PR-AUC). На підставі таблиць спряженості розраховували чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного та негативного результатів, а також показники загальної точності класифікації; за потреби аналізували матрицю помилок.

Калібрування моделей оцінювали шляхом зіставлення прогнозованих і спостережуваних подій із побудовою калібрувальних кривих, а також за кількісними показниками похибки, зокрема Brier score, калібрувальним зсувом і нахилом, якщо це було застосовно. Для внутрішньої валідації та зменшення оптимістичного зміщення оцінок дискримінації й калібрування використовували bootstrap-корекцію.

Рівень статистичної значущості встановлювали на позначці  $p < 0,05$ .

### **2.3. Розробка нейронної мережі.**

З метою прогнозування віддалених наслідків коронавірусної хвороби було розроблено модель на основі згорткової нейронної мережі (CNN), реалізовану в середовищі Python. Структурно модель включала шари нейронів, що виконують перетворення сигналу, нелінійні активації та механізми узагальнення, завдяки чому забезпечується апроксимація складних, потенційно нелінійних взаємозв'язків між клініко-лабораторними характеристиками та ризиком настання кінцевих точок.

Після формування первинного масиву даних основної вибірки виконували стандартизовану підготовку даних до навчання: перевірку коректності типів змінних, уніфікацію одиниць вимірювання, кодування категоріальних змінних, а також нормалізацію або стандартизацію числових ознак для забезпечення порівнюваних масштабів і стабільності оптимізації. Для запобігання витоку інформації між підвибірками всі трансформації, що «навчаються» на даних

(зокрема параметри масштабування), визначали лише на навчальній частині з подальшим застосуванням до валідаційної та тестової частин.

Навчання моделі організовували як ітеративну оптимізацію функції втрат із контролем перенавчання за допомогою валідаційного моніторингу та регуляризаційних підходів. Якість прогнозування оцінювали на відкладеній частині даних за метриками дискримінації та калібрування, узгодженими зі статистичним блоком дослідження. Отримані прогнозні оцінки додатково інтегрували з клінічно значущими характеристиками для подальшого порівняння з традиційними прогностичними підходами та формування висновків щодо практичної придатності моделі в задачі стратифікації довгострокового кардіоваскулярного ризику після перенесеної коронавірусної хвороби. Якість моделей оцінювали за ROC-AUC, PR-AUC, F1-мірою, асигасу та іншими показниками класифікації. Для контролю перенавчання застосовували внутрішню валідацію та, за потреби, процедури ранньої зупинки навчання (early stopping).

## РОЗДІЛ 3

### ДОВГОТРИВАЛІ СЕРЦЕВО-СУДИННІ НАСЛІДКИ COVID-19: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ТА РИЗИК- СТРАТИФІКАЦІЯ

#### **3.1. Характеристика клінічного перебігу пневмонії, спричиненої COVID-19 у госпітальному періоді.**

У дослідження включено 317 пацієнтів, яких поділено за тяжкістю перебігу гострої коронавірусної хвороби на три когорти: пацієнти з перебігом середньої важкості (n=76), важким перебігом (n=225) та критичним (n=16). Загалом середній вік становив  $56,36 \pm 8,83$  років, при цьому в когорті середньої важкості він був нижчим ( $49,42 \pm 7,34$  років) порівняно з важким ( $58,03 \pm 8,02$  років) та критичним перебігом ( $65,88 \pm 5,39$  років; для всіх парних порівнянь  $p < 0,001$ ). Статева структура була збалансованою: жінки – 154 (48,6%), чоловіки – 163 (51,4%); міжгрупові відмінності за статтю не виявлялися ( $p > 0,05$ ). Клінічна тяжкість при госпіталізації була суттєво диференційованою за шкалою NEWS2: у загальній популяції  $9,48 \pm 3,01$  бала, у групі середньої важкості  $5,82 \pm 0,65$ , у важкій  $10,27 \pm 2,14$ , у критичній  $15,81 \pm 0,54$  (для всіх парних порівнянь  $p < 0,001$ ). Сатурація при госпіталізації демонструвала очікуваний градієнт з погіршенням тяжкості зіхворювання:  $91,36 \pm 2,40\%$  у групі середньої важкості,  $86,97 \pm 2,50\%$  у важкій та  $85,56 \pm 3,14\%$  у критичній ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,019$ ). Артеріальний тиск при надходженні загалом не формував стабільного міжгрупового розмежування (систоличний:  $121,76 \pm 18,12$ ;  $121,32 \pm 17,73$ ;  $118,44 \pm 16,15$  мм рт. ст. відповідно; усі  $p > 0,05$ ; діастолічний:  $74,13 \pm 13,59$ ;  $72,76 \pm 14,66$ ;  $77,69 \pm 16,65$  мм рт. ст.; усі  $p > 0,05$ ). Частота дихання зростала зі збільшенням тяжкості ( $20,49 \pm 1,53$ ;  $21,83 \pm 2,00$ ;  $24,69 \pm 3,40$  за 1 хв; усі парні  $p < 0,05$ ), тоді як частота серцевих скорочень та індекс маси тіла не демонстрували статистично значущих міжгрупових відмінностей (ЧСС:  $p > 0,05$ ; ІМТ:  $p > 0,05$ ; загалом ІМТ –  $28,77 \pm 5,74$  кг/м<sup>2</sup>) (Додаток А, табл. А.1).

Показники загального аналізу крові в загальній популяції характеризувалися рівнем гемоглобіну  $133,35 \pm 11,10$  г/л, лейкоцитів  $9,35 \pm 2,68 \times 10^9$ /л та тромбоцитів  $231,61 \pm 52,53 \times 10^9$ /л. Між групами спостерігався помірний зсув у бік більш вираженої запальної відповіді при важчому перебігу: рівень лейкоцитів був нижчим у групі середньої важкості ( $8,76 \pm 2,57 \times 10^9$ /л) порівняно з важкою ( $9,54 \pm 2,66 \times 10^9$ /л;  $p=0,029$ ), тоді як критична когорта ( $9,46 \pm 3,30 \times 10^9$ /л) істотно не відрізнялася від важкої ( $p>0,05$ ). Нейтрофіли були вищими при важчому перебігу (середньої важкості  $7,36 \pm 2,41 \times 10^9$ /л; важкий  $7,92 \pm 2,50 \times 10^9$ /л; критичний  $7,83 \pm 2,55 \times 10^9$ /л), при цьому різниця між середньою важкістю та важким перебігом досягала статистичної значущості ( $p=0,041$ ). Лімфоцити знижувалися при прогресуванні тяжкості ( $1,86 \pm 0,62$ ;  $1,77 \pm 0,60$ ;  $1,70 \pm 0,52 \times 10^9$ /л), а співвідношення нейтрофіли/лімфоцити залишалось відносно стабільним у межах 4,13–4,28 од. без значущих міжгрупових відмінностей (усі  $p>0,05$ ). У коагуляційному профілі середні значення становили: протромбіновий час  $14,40 \pm 1,38$  с, АЧТЧ  $31,85 \pm 2,90$  с, фібриноген  $4,37 \pm 0,86$  г/л, МНВ  $1,21 \pm 0,09$  од. При цьому у критичній когорті відмічено тенденцію до підвищення рівню фібриногену ( $4,77 \pm 0,81$  г/л) порівняно із середньою важкістю ( $4,24 \pm 0,87$  г/л;  $p=0,020$ ) та важким перебігом ( $4,37 \pm 0,85$  г/л;  $p=0,046$ ), тоді як МНВ та часові тести коагуляції відрізнялися мінімально (переважно  $p>0,05$ ) (Додаток А, табл. А.1).

Біохімічні показники ниркової функції в загальній популяції складали: сечовина  $8,79 \pm 3,96$  ммоль/л та креатинін  $109,96 \pm 34,53$  мкмоль/л, із підвищенням середніх значень у критичній когорті (сечовина  $10,58 \pm 5,57$  ммоль/л; креатинін  $142,12 \pm 48,31$  мкмоль/л) порівняно з групою середньої важкості ( $8,64 \pm 4,28$  ммоль/л;  $102,00 \pm 33,31$  мкмоль/л;  $p_{1-3}=0,049$  для сечовини та  $p_{1-3}<0,001$  для креатиніну). Загальний холестерин становив  $4,77 \pm 0,92$  ммоль/л, із нижчим рівнем у критичній когорті ( $4,23 \pm 0,93$  ммоль/л) порівняно з середньою важкістю ( $4,92 \pm 0,89$  ммоль/л;  $p=0,008$ ) та важким перебігом ( $4,80 \pm 0,92$  ммоль/л;  $p=0,028$ ). Загальний білірубін у середньому становив  $15,14 \pm 4,25$  мкмоль/л та суттєво не відрізнявся між групами (усі  $p>0,05$ ). Глюкоза крові була вищою при важчому перебігу (середньої важкості  $6,31 \pm 1,42$  ммоль/л; важкий  $7,46 \pm 1,74$  ммоль/л;

критичний  $8,46 \pm 1,80$  ммоль/л;  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,020$ ). Аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза демонстрували зростання у критичній когорті (АЛТ  $54,94 \pm 25,54$  Од/л; АСТ  $52,00 \pm 22,85$  Од/л) порівняно з групою середньої важкості (АЛТ  $44,26 \pm 17,89$  Од/л; АСТ  $41,11 \pm 14,93$  Од/л), із статистично значущою різницею для АСТ у порівнянні середня важкість–критичний ( $p = 0,041$ ) (Додаток А, табл. А.1).

Рівень С-реактивного білка в загальній популяції становив  $38,03 \pm 19,49$  мг/л, підвищуючись від  $33,11 \pm 17,71$  мг/л при середній важкості до  $38,62 \pm 19,48$  мг/л при важкому та  $53,11 \pm 19,96$  мг/л при критичному перебігу ( $p_{1-2} = 0,032$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,013$ ). D-димер зростав найбільш виражено:  $0,85 \pm 0,58$  мкг/мл у групі середньої важкості,  $2,89 \pm 1,19$  мкг/мл у важкій та  $4,27 \pm 0,76$  мкг/мл у критичній когорті (усі парні порівняння  $p < 0,001$ ), що формує основу для визначення та впливу на ризик тромботичних ускладнень у стаціонарному маршруті. Інтерлейкін-6 також демонстрував градієнт ( $19,58 \pm 7,92$ ;  $36,81 \pm 8,70$ ;  $67,31 \pm 12,81$  пг/мл відповідно; усі  $p < 0,001$ ), що підтверджує зростання інтенсивності цитокін-опосередкованої відповіді в критичних пацієнтів (Додаток А, табл. А.1).

У стаціонарі 164 пацієнти (51,7% загальної популяції; усі хворі групи середньої важкості та частина хворих важкого перебігу) потребували оксигенотерапії з потоком 3–10 л/хв, ще 46 пацієнтів (14,5%; усі з групи важкого перебігу) – 10–20 л/хв, а 15 пацієнтів (4,7%; усі критичні) – понад 20 л/хв. Тривалість госпіталізації становила від 9 до 41 дня, в середньому  $14,61 \pm 6,43$ , і статистично значущо не відрізнялася між групами, що може бути пов'язано з внесенням змін до наказу МОЗ [240] під час виконання дослідження щодо рекомендованих показів до виписки зі стаціонару.

За даними електрокардіографії основними виявленими змінами були синусова тахікардія у 251 пацієнта (79,2%), ішемічні зміни, переважно по задній стінці лівого шлуночка, у 132 пацієнтів (41,6%), поодинокі шлуночкові екстрасистоли у 32 пацієнтів (10,1%) та поодинокі надшлуночкові екстрасистоли у 21 пацієнта (6,6%). За даними ехокардіографії виявлялися ознаки легеневої гіпертензії у 85

хворих (26,8%), клапанна патологія – у 56 хворих (17,7%), незначні явища гіпокінезії – у 39 хворих (12,3%), дилатація правих відділів серця – у 64 хворих (20,2%). Фракція викиду лівого шлуночка перебувала в межах 43–81% із середнім значенням  $56,3 \pm 8,9\%$ , що загалом відповідало збереженій або помірно зниженій систолічній функції міокарда в більшості обстежених (Додаток А, табл. А.1). Важливо підкреслити, що до дослідження включалися пацієнти без анамнезу серцево-судинних захворювань, що принципово визначило характер виявлених змін. У зв'язку з цим на ЕКГ чи ЕхоКГ не реєструвалися клінічно значущі або життєзагрозливі порушення, а також ознаки декомпенсованої структурної патології міокарда. Усі зафіксовані зміни мали транзиторний характер і перебували в межах функціональних або помірних ішемічних проявів. Їх виникнення, ймовірно, було зумовлене системною запальною відповіддю, гіпоксією, метаболічними порушеннями та підвищеним симпатичним тонусом у гострій фазі коронавірусної хвороби. Така інтерпретація узгоджується з відсутністю вихідної кардіальної патології у включених пацієнтів і дозволяє розглядати виявлені електрокардіографічні феномени як маркери гострого захворювання, а не прояви хронічного серцево-судинного ураження. Це має принципове значення для подальшого аналізу віддалених наслідків, оскільки мінімізує вплив преекзистуючих кардіальних факторів та підвищує валідність оцінки зв'язку між перенесеною коронавірусною хворобою і подальшими серцево-судинними подіями.

У всіх пацієнтів пневмонія була підтверджена за даними рентгенографії органів грудної клітки та відповідала картині полісегментарної вірусної пневмонії. Ультразвукове дослідження легень виявляло типові для коронавірусної хвороби зміни, зокрема множинні В-лінії, субплевральні консолідації та плевральний випіт; при цьому у пацієнтів із критичним перебігом переважали злиті В-лінії та великі ділянки консолідації, що відображало значну втрату аерації легеневої тканини. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки була виконана у 187 пацієнтів і дозволила детальніше охарактеризувати морфологічні зміни, серед яких домінували симптом «матового скла», зони консолідації, фіброзні зміни та ознаки

плевриту; обсяг ураження легеневої паренхіми варіював у широких межах – від 15 до 85%. У пацієнтів із важким та особливо критичним перебігом ці зміни на комп'ютерній томографії тісно корелювали з клінічною картиною тяжкої дихальної недостатності та високою потребою в кисневій підтримці і нерідко поєднувалися з клінічними та лабораторними проявами феномену «цитокінового шторму». Така узгодженість даних візуалізації з показниками системного запалення та респіраторного статусу підтверджує достовірність стратифікації пацієнтів за тяжкістю перебігу гострої фази захворювання. Узагальнені клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики обстеженої когорти наведені в Додатку А, таблиці А.1 та відображають базовий профіль пацієнтів на етапі госпіталізації. Отримані результати формують вихідну основу для подальшого аналізу даних у період проспективного спостереження тривалістю 18 місяців з метою оцінки частоти та структури віддалених серцево-судинних наслідків після перенесеної коронавірусної хвороби без інтерпретації причинно-наслідкових взаємозв'язків на цьому етапі викладення результатів.

### **3.2. Віддалені серцево-судинні наслідки COVID-19: структура випадків.**

Після виписки зі стаціонару за всіма 317 пацієнтами здійснювали проспективне клінічне спостереження тривалістю 18 місяців із фіксацією подій у стандартні часові вікна. Протягом періоду нагляду реєстрували кінцеві точки відповідно до затвердженого дизайну дослідження, із пріоритезацією серцево-судинних ускладнень та великих несприятливих серцево-судинних подій. Для кожного випадку документували тип ускладнення та місяць його виникнення відносно моменту виписки, що забезпечувало коректне віднесення подій до раннього, проміжного та пізнього віддалених періодів. У разі відсутності події пацієнта трактували як такого, що не досяг кінцевої точки в межах 18-місячного спостереження. Статевий склад вибірки був зіставним (163 чоловіки та 154 жінки), що дозволило виконати коректні порівняння за статтю. Первинні дані реєструвались у єдиній базі з уніфікованими правилами кодування змінних. Статистичні порівняння для категоріальних показників виконували за критерієм

$\chi^2$ , а для порівняння часу до події між групами застосовували непараметричний критерій Манна-Вітні. Результати подавали як кількість випадків та частку від відповідної групи, із наведенням рівня статистичної значущості. Такий підхід забезпечив відтворюваність оцінки частоти й структури віддалених наслідків та їх часової динаміки.

Впродовж 18 місяців віддалені серцево-судинні наслідки зареєстровано у 123 із 317 хворих, що становило 38,8% вибірки (рис. 3.1). За видами ускладнень домінували великі несприятливі серцево-судинні події (43 випадки; 13,6% від усієї когорти), порушення ритму (27; 8,5%), вперше виявлена артеріальна гіпертензія (22; 6,9%) та серцева недостатність (16; 5,0%). Рідше фіксували хронічний коронарний синдром (ХКС) – стенокардію (7; 2,2%), міокардит (5; 1,6%) та кардіоміопатію (3; 0,9%). Серед пацієнтів із наявними подіями (n=123) частка великих несприятливих подій становила 35,0%, порушень ритму – 22,0%, вперше виявленої артеріальної гіпертензії – 17,9%, серцевої недостатності – 13,0%, тоді як інші типи формували менші частки.

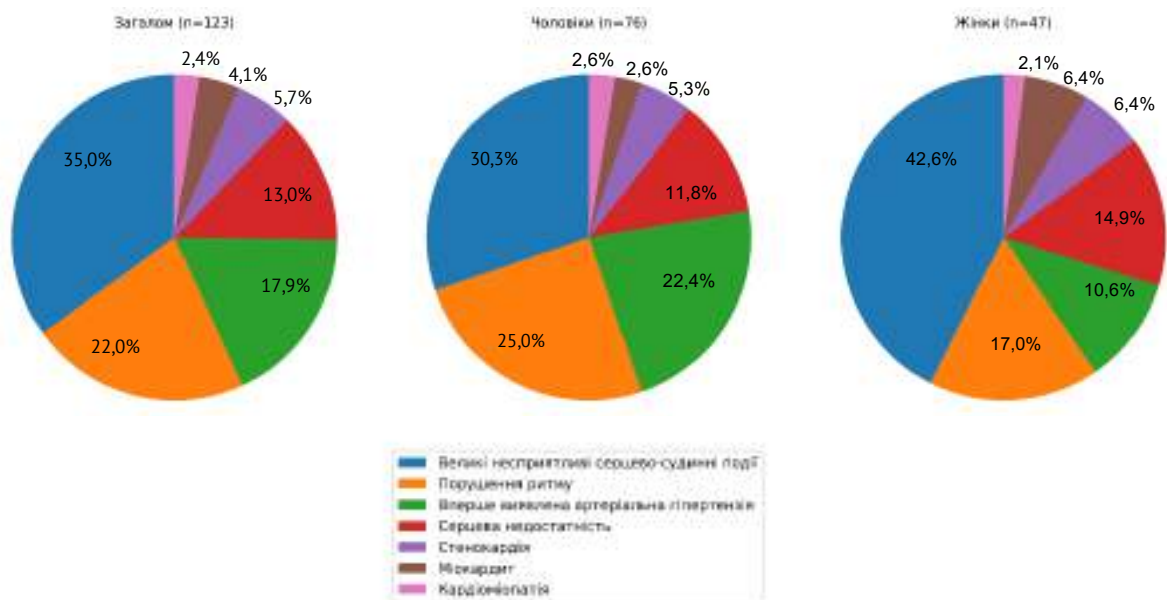


Рисунок 3.1. Структура віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19 серед дослідженої популяції впродовж 18 місяців спостереження.

Частота будь-яких віддалених серцево-судинних ускладнень була вищою у чоловіків порівняно з жінками: 76/163 (46,6%) проти 47/154 (30,5%), різниця статистично значуща ( $\chi^2$ ,  $p=0,0047$ ). Структура типів ускладнень серед осіб із подіями між статями в цілому не демонструвала переконливої різниці на рівні 0,05, однак спостерігалась тенденція до відмінностей ( $\chi^2$ ,  $p=0,0515$ ), що може відображати різні клінічні фенотипи постковідних уражень у чоловіків і жінок. У чоловіків відносно частіше реєстрували порушення ритму та вперше виявлену артеріальну гіпертензію, тоді як у жінок більшу питому вагу серед подій становили великі несприятливі серцево-судинні події.

Великі несприятливі серцево-судинні події (MACE) протягом 18 місяців зареєстровано у 43 пацієнтів (13,6% вибірки) (рис. 3.2). У структурі MACE переважали гострий коронарний синдром (ГКС) – інфаркт міокарда (18 випадків; 5,7% від усієї когорти) та цереброваскулярні події (17; 5,4%), тоді як тромбоемболія легеневої артерії траплялася у 5 (1,6%) і серцево-судинна смерть – у 3 (0,9%) пацієнтів. У межах групи MACE ( $n=43$ ) частки відповідно становили 41,9% для інфаркту міокарда, 39,5% для цереброваскулярних подій, 11,6% для тромбоемболії легеневої артерії та 7,0% для серцево-судинної смерті.

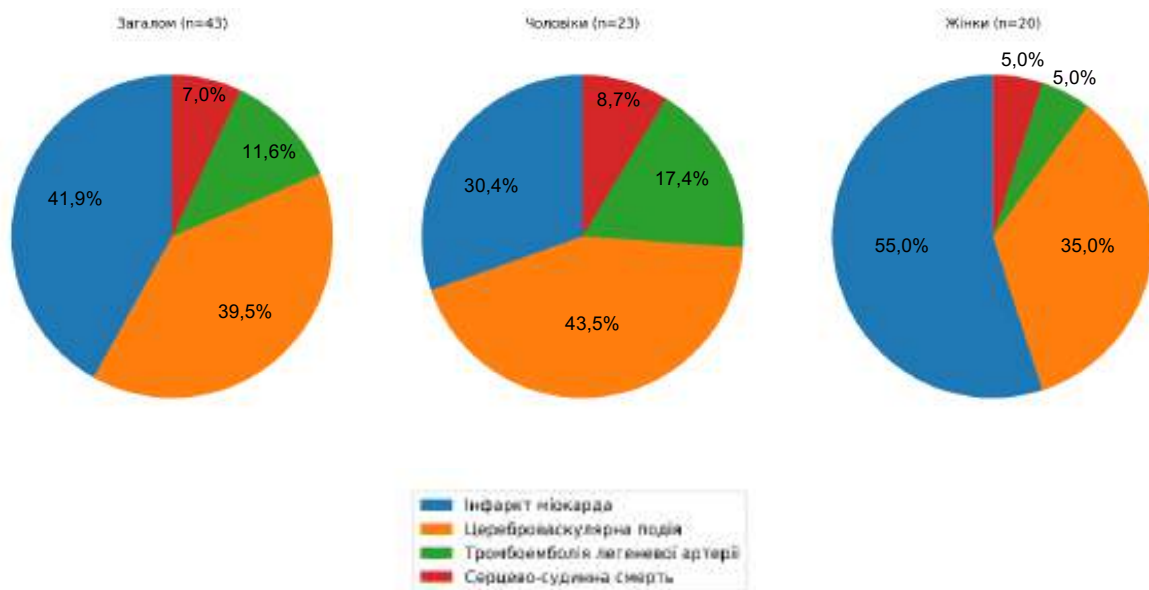


Рисунок 3.2. Структура MACE COVID-19 серед дослідженої популяції впродовж 18 місяців спостереження.

Частота МАСЕ за статтю була зіставною: у чоловіків 23/163 (14,1%), у жінок 20/154 (13,0%), статистично значущих відмінностей не виявлено ( $\chi^2$ ,  $p=0,8983$ ). Розподіл підтипів МАСЕ між статями також не продемонстрував значущих відмінностей ( $\chi^2$ ,  $p=0,3396$ ), що узгоджується з припущенням про схожий «профіль тяжких подій» за умов однакового горизонту спостереження. Водночас описово у жінок більшу частку МАСЕ формував ГКС (11/20), тоді як у чоловіків – цереброваскулярні події (10/23), що потребує перевірки в ширших вибірках. Таким чином, у цій когорті стать не виступала детермінантою частоти МАСЕ, але могла впливати на фенотип тяжкої події на рівні трендів без статистично значущих відмінностей.

Окремої уваги в межах аналізу несерцево-судинних наслідків заслуговує цукровий діабет, що вперше був виявлений під час гострої фази коронавірусної хвороби або в період віддаленого спостереження після виписки зі стаціонару. За даними дослідження, вперше виявлений цукровий діабет зареєстровано у 52 із 317 пацієнтів, що становило 16,4% усієї вибірки, тобто майже у кожного шостого хворого. Така частота свідчить про суттєвий внесок порушень вуглеводного обміну у структуру віддалених наслідків COVID-19 та підкреслює системний характер постінфекційних метаболічних змін.

Аналіз хронології виникнення серцево-судинних ускладнень показав, що більшість подій виникали в ранньому віддаленому періоді (рис. 3.3.). У перші 0-6 місяців після виписки зафіксовано 68 із 123 подій (55,3%), у 7-12 місяців – 44 (35,8%), після 12 місяців – 11 (8,9%). У перші 6 місяців провідними були МАСЕ (25 випадків; 36,8% подій цього інтервалу) та порушення ритму (17; 25,0%), тоді як після 12 місяців відносно більшу частку становили вперше виявлена артеріальна гіпертензія (5; 45,5%) та серцева недостатність (3; 27,3%) при відсутності МАСЕ в цьому пізньому інтервалі. Розподіл подій за часовими інтервалами між чоловіками та жінками був подібним: у чоловіків 41/76 (53,9%) подій припало на 0-6 місяців, 29/76 (38,2%) – на 7-12 місяців і 6/76 (7,9%) – на 13-18 місяців; у жінок відповідно 27/47 (57,4%), 15/47 (31,9%) та 5/47 (10,6%). Статистично значущих відмінностей

у розподілі часових інтервалів за статтю не виявлено ( $\chi^2$ ,  $p=0,7316$ ). Медіана часу до події в чоловіків становила 6 місяців, у жінок – 5 місяців, різниця також була незначущою (критерій Манна-Вітні,  $p=0,6589$ ). Отже, у вибірці простежувалась концентрація віддалених серцево-судинних ускладнень у межах перших 12 місяців, із максимальним навантаженням у перші пів року після виписки.

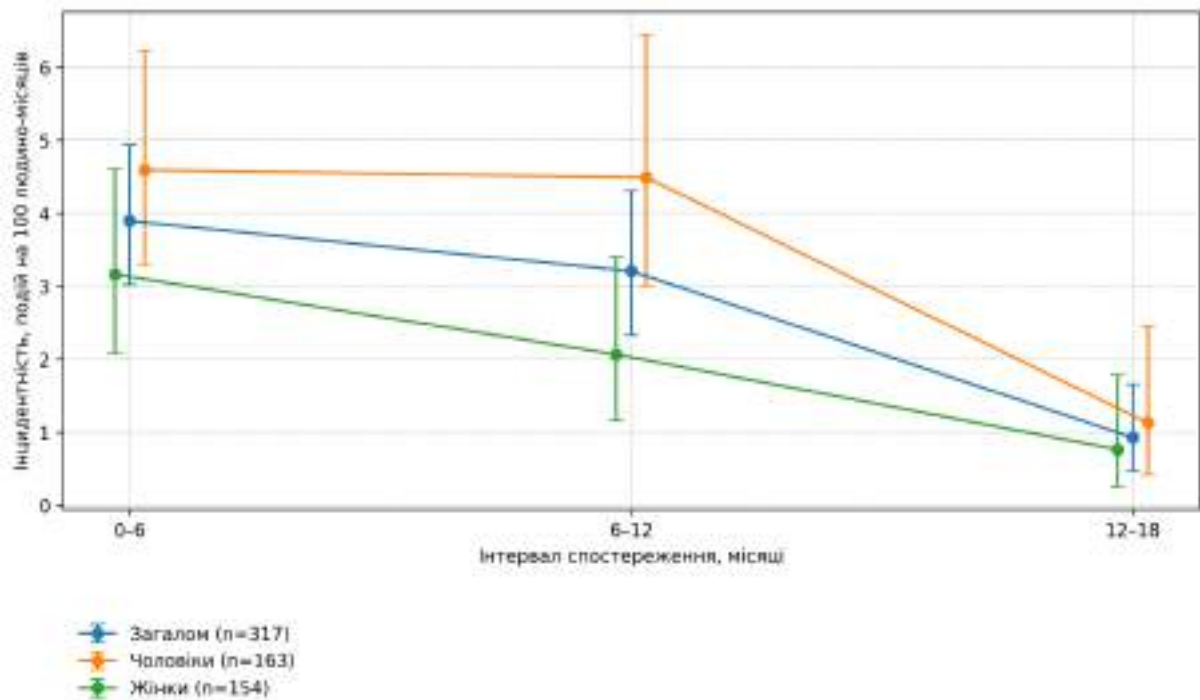


Рисунок 3.3. Інцидентність серцево-судинних подій у часових інтервалах після виписки зі стаціонару (0-6, 6-12 та 12-18 місяців) (інтервальний аналіз).

З метою більш детального аналізу часової динаміки віддалених серцево-судинних ускладнень та уникнення обмежень, притаманних виключно кумулятивному підходу, у дослідженні застосовано інтервальний аналіз інтенсивності подій. Обґрунтуванням вибору цього методу була необхідність врахування не лише факту настання серцево-судинної події, але й різної тривалості індивідуального спостереження пацієнтів, зумовленої виникненням події в різні терміни або її відсутністю впродовж усього періоду нагляду. Для цього час був поділений на послідовні піврічні інтервали, в межах яких оцінювали кількість вперше зафіксованих серцево-судинних подій у співвідношенні до сумарного часу перебування пацієнтів під ризиком. Використання людино-місяців як одиниці

виміру експозиції дозволило стандартизувати показники ризику в часі та забезпечити коректне порівняння інтенсивності подій між окремими інтервалами спостереження і між статевими групами, що є принципово важливим для інтерпретації хронології постковідних серцево-судинних ускладнень.

При піврічному розподілі найбільша інтенсивність подій спостерігалась у перші 6 місяців після виписки: 68 подій при 1747 людино-місяцях ризику, інцидентність 3,89 на 100 людино-місяців (95% ДІ 3,02-4,93). У проміжку 6-12 місяців інтенсивність залишалась високою: 44 події при 1373 людино-місяцях, 3,20 на 100 людино-місяців (95% ДІ 2,33-4,30), тоді як після 12 місяців відзначалося суттєве зниження: 11 подій при 1189 людино-місяцях, 0,93 на 100 людино-місяців (95% ДІ 0,46-1,66). Отже, часовий профіль ускладнень характеризувався концентрацією подій у перші 12 місяців із подальшим спадом інтенсивності, що має практичне значення для планування частоти контрольних візитів та інструментально-лабораторного моніторингу саме в ранній та проміжній фазах віддаленого періоду.

Стратифікація за статтю продемонструвала вищі значення інцидентності у чоловіків проти жінок у кожному інтервалі, однак статистично значуща різниця за відношенням інтенсивностей була отримана лише в проміжку 6-12 місяців. У перші 6 місяців інцидентність у чоловіків становила 4,59 на 100 людино-місяців (95% ДІ 3,29-6,23) проти 3,16 (95% ДІ 2,08-4,60) у жінок, відношення інтенсивностей 1,45 (95% ДІ 0,89-2,36;  $p=0,132$ ). У проміжку 6-12 місяців інцидентність у чоловіків була 4,49 (95% ДІ 3,01–6,45) порівняно з 2,06 (95% ДІ 1,15–3,40) у жінок, відношення інтенсивностей 2,18 (95% ДІ 1,17-4,06;  $p=0,015$ ). Після 12 місяців різниця була незначущою через малу кількість подій: 1,13 (95% ДІ 0,41-2,45) у чоловіків проти 0,76 (95% ДІ 0,25-1,78) у жінок, відношення інтенсивностей 1,48 (95% ДІ 0,45-4,84;  $p=0,520$ ).

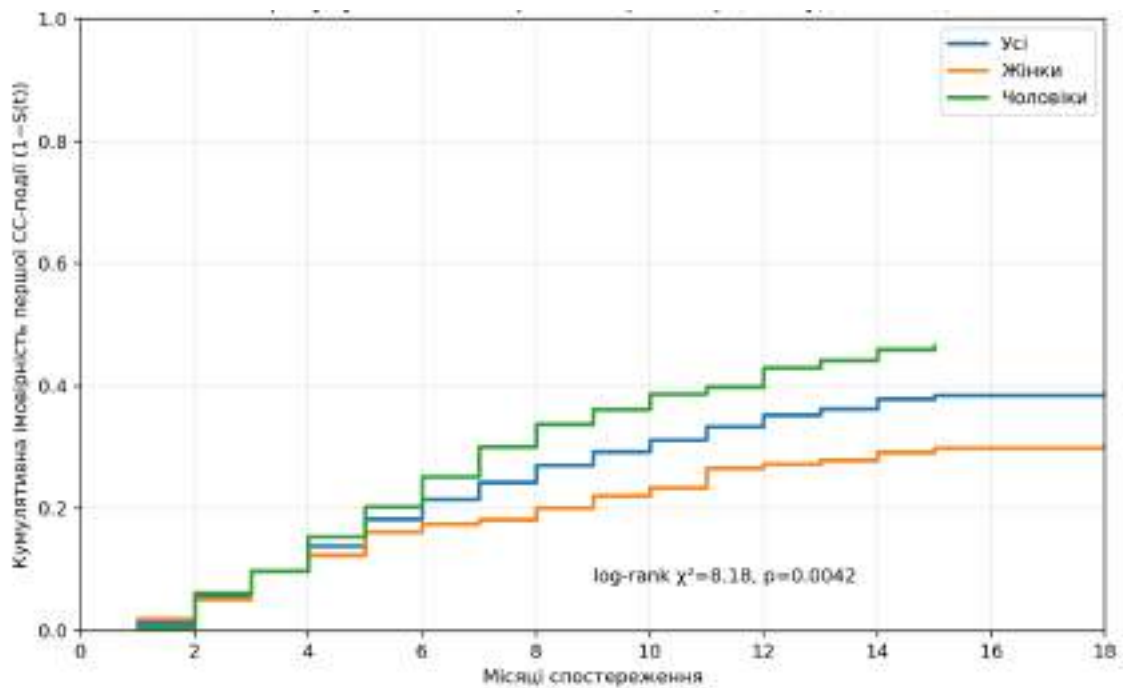


Рисунок 3.4. Кумулятивна ймовірність настання першої серцево-судинної події упродовж 18 місяців спостереження за методом Каплана-Майєра ( $1-\hat{S}(t)$ ).

Для оцінки статевих відмінностей у віддаленому ризику першої серцево-судинної події у часі було також застосовано аналіз «часу до події» з правим цензуруванням, який є методологічно коректним за наявності пацієнтів без події до завершення спостереження. Для осіб без події час спостереження фіксували на рівні 18 місяців, що забезпечувало єдину часову рамку та відображало завершення періоду когортного нагляду. Непараметричну оцінку кумулятивної ймовірності події у часі отримували методом Каплана-Майєра з подальшим перетворенням у показник ризику  $1-S(t)$ , а відмінності між кривими чоловіків і жінок перевіряли тестом логрангу як стандартом порівняння груп у межах аналізу виживаності. Додатково виконували напівпараметричне моделювання пропорційних ризиків Кокса з єдиною коваріатою «стать» для кількісної оцінки відношення ризиків (hazard ratio) та побудови модель-узгоджених кривих кумулятивної ймовірності події  $1-\hat{S}(t)$ .

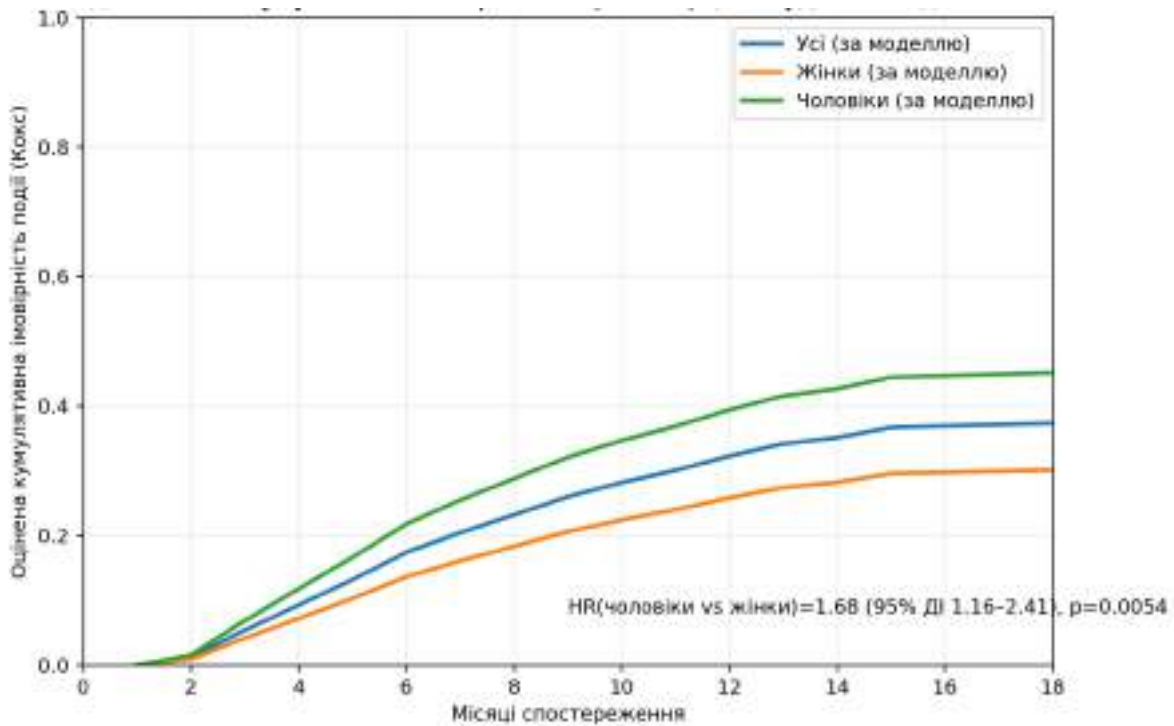


Рисунок 3.5. Кумулятивна ймовірність настання першої серцево-судинної події упродовж 18 місяців спостереження за статтю, прогнозована моделлю пропорційних ризиків Кокса ( $1-\hat{S}(t)$ ).

В ході аналізу даних дослідженої вибірки пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби Каплан-Майєрівські криві кумулятивної ймовірності події ( $1-S(t)$ ) демонстрували системно вищий ризик серцево-судинних наслідків у чоловіків упродовж усього періоду спостереження (рис. 3.4), причому на 6, 12 і 18 місяцях імовірність події становила відповідно 0,175; 0,273; 0,305 у жінок та 0,252; 0,429; 0,466 у чоловіків. Тест логрангу підтвердив статистично значущу різницю між траєкторіями накопичення подій ( $\chi^2=8,18$ ;  $p=0,0042$ ), що вказує на відмінний профіль ризику за статтю в часовому вимірі. У моделі Кокса ефект статі також був статистично значущим:  $HR(\text{чоловіки проти жінок})=1,68$  при 95% довірчому інтервалі 1,16-2,41 ( $p=0,0054$ ), тобто миттєвий ризик першої події у чоловіків був приблизно на 68% вищим за умови пропорційності ризиків. Модель-узгоджені криві кумулятивної ймовірності події ( $1-\hat{S}(t)$ ) відтворювали той самий патерн з перевагою ризику у чоловіків (рис. 3.5), що підсилює узгодженість висновків, отриманих непараметричним і напівпараметричним підходами.

Відмінність між результатами аналізу «часу до події» та попереднього інтервального підходу є методично очікуваною й пояснюється різницею в інформаційному наповненні та статистичній потужності. Інтервальний аналіз, як правило, оперує агрегованими частками подій у фіксованих часових відтинках і не враховує повною мірою зміну «набору ризику» (скільки осіб реально залишалося під спостереженням на початку кожного інтервалу) та цензурування, через що зростає ймовірність втрати чутливості до відмінностей, що формуються нерівномірно в часі. Натомість Kaplan-Meier і модель Кокса використовують усю доступну інформацію про точний момент події/цензурування та коректно перераховують ризик у кожному часовому вузлі, тому краще «ловлять» кумулятивний ефект, який наростає протягом раннього періоду спостереження. Для цієї когорти характерно, що ключова частина розходження кривих формується переважно до 12-го місяця, тоді як після 12 місяців приріст різниці є менш вираженим; у такій ситуації грубе групування за інтервалами може дати враження відсутності різниці, хоча сумарно за 18 місяців вона стає статистично значущою. Отже, отримані результати підтверджують наявність статевих відмінностей у часовій динаміці ризику першої серцево-судинної події й обґрунтовують пріоритетність survival-підходу для коректної оцінки ймовірності події у часі в умовах цензурування.

Узагальнюючи результати проведеного аналізу, встановлено, що віддалені серцево-судинні наслідки після перенесеної коронавірусної хвороби є поширеним клінічним явищем і формуються більш ніж у третини пацієнтів упродовж 18 місяців після виписки зі стаціонару. Структура ускладнень характеризувалася домінуванням великих несприятливих серцево-судинних подій, порушень ритму, вперше виявленої артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, що відображає гетерогенний, але клінічно значущий спектр постковідних кардіоваскулярних проявів. Частота будь-яких серцево-судинних ускладнень була статистично значущо вищою у чоловіків порівняно з жінками, тоді як структура типів ускладнень і частота MACE між статевими групами загалом залишалися зіставними, з наявністю лише описових тенденцій. Висока частота вперше

виявленого цукрового діабету в післяковідному періоді додатково підкреслює системний характер віддалених наслідків COVID-19 та формування несприятливого кардіометаболічного фону у значної частини хворих.

Аналіз часової динаміки продемонстрував чітку концентрацію серцево-судинних подій у перші 12 місяців після виписки, з максимальним навантаженням упродовж перших 6 місяців і подальшим зниженням інтенсивності у пізньому віддаленому періоді. Інтервальний аналіз інцидентності дозволив кількісно ідентифікувати ці критичні часові вікна, тоді як аналіз «часу до події» з правим цензуруванням підтвердив наявність статевих відмінностей у траєкторії накопичення ризику. Криві Каплана-Майєра та модель пропорційних ризиків Кокса засвідчили вищий миттєвий ризик першої серцево-судинної події у чоловіків, причому основна частина розбіжностей формувалася в ранній і проміжний періоди спостереження. Сукупність отриманих результатів свідчить, що саме перший рік після перенесеного COVID-19 є ключовим з точки зору реалізації серцево-судинного ризику, а застосування survival-підходів є методологічно обґрунтованим та необхідним для коректної оцінки віддалених наслідків.

### **3.3. Особливості протікання гострої фази COVID-19 в розрізі віддалених серцево-судинних наслідків захворювання.**

На наступному етапі дослідження, в ході порівняльного аналізу вся когорта (n=317) була класифікована за фактом реєстрації віддалених серцево-судинних подій протягом 18-місячного спостереження на дві основні групи: без СС наслідків (n=194) та з СС наслідками (n=123, включно з MACE). Додатково виокремлено підгрупу пацієнтів із MACE (n=43), що є вкладеною частиною групи з СС наслідками. Порівняння інтерпретувалися як зіставлення всієї сукупності СС подій із її найбільш тяжким і, водночас, найбільш поширеним підтипом.

За демографічними характеристиками група з СС наслідками була старшою порівняно з групою без СС наслідків (58,17±8,36 vs 55,22±8,95; p1-2=0,005), аналогічна тенденція спостерігалася і для підгрупи MACE (57,42±8,48; p1-

3=0,047). Частка чоловіків була вищою серед пацієнтів із СС наслідками порівняно з групою без СС наслідків (61,8% vs 44,8%;  $p_{1-2}=0,005$ ), тоді як у підгрупі MACE вона становила 53,5% без статистично значущої різниці відносно групи без СС наслідків ( $p_{1-3}=0,390$ ). Розподіл за тяжкістю перебігу COVID-19 суттєво відрізнявся між групами: у групі без СС наслідків критичні форми не реєструвалися (0,0%), тоді як у групі з СС наслідками критичний перебіг становив 13,0%, а у підгрупі MACE – 11,6% ( $p_{1-2}<0,001$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ). За інтегральною оцінкою стану на госпіталізації (NEWS2) достовірних відмінностей між групами не виявлено ( $9,18\pm 2,72$  у групі без СС наслідків проти  $9,96\pm 3,37$  у групі з СС наслідками;  $p_{1-2}=0,095$ ). Серед вітальних показників на момент госпіталізації статистично значущі відмінності стосувалися сатурації: у групі з СС наслідками та у підгрупі MACE  $SpO_2$  була нижчою порівняно з групою без СС наслідків ( $87,52\pm 3,17$  та  $87,14\pm 3,60$  проти  $88,30\pm 3,22$ ;  $p_{1-2}=0,044$ ;  $p_{1-3}=0,046$ ), тоді як показники артеріального тиску, частоти дихання, пульсу, температури на момент госпіталізації та ІМТ у межах міжгрупових порівнянь не демонстрували достовірних розбіжностей ( $p>0,05$ ) (додаток А, табл. А.2.).

У блоці загального аналізу крові показники гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, відносних рівнів нейтрофілів і лімфоцитів у цілому не формували стабільного профілю міжгрупових відмінностей, однак інтегральний індекс нейтрофільно-лімфоцитарного відношення (NLR) виявився вищим у групі з СС наслідками ( $4,42\pm 0,60$ ) порівняно з групою без наслідків ( $4,17\pm 0,58$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ), а також був підвищеним у підгрупі MACE ( $4,46\pm 0,56$ ) відносно групи без СС наслідків ( $p_{1-3}=0,005$ ). Аналіз результатів коагулограми показав, що протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) значущих відмінностей не зафіксовано ( $p>0,05$ ), натомість фібриноген був вищим у пацієнтів із СС наслідками та у підгрупі MACE порівняно з групою без СС наслідків ( $4,60\pm 0,46$  та  $4,66\pm 0,47$  проти  $4,25\pm 0,47$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ) (додаток А, табл. А.2.).

За біохімічними показниками (сечовина, креатинін, загальний холестерин, загальний білірубін, глюкоза, АЛТ) достовірних міжгрупових розбіжностей у

більшості порівнянь не виявлено ( $p > 0,05$ ), тоді як АСТ була дещо вищою у групі з СС наслідками проти групи без наслідків ( $33,91 \pm 11,56$  vs  $30,86 \pm 11,75$ ;  $p_{1-2} = 0,023$ ). Маркери системного запалення та тромбоутворення демонстрували найбільш виразну диференціацію: CRP у групі з СС наслідками та у підгрупі MACE перевищував рівень групи без СС наслідків ( $44,88 \pm 18,06$  та  $47,83 \pm 18,74$  проти  $33,11 \pm 18,25$ ;  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ), аналогічно рівень D-димеру був вищим у групі із СС наслідками та у підгрупі MACE ( $3,00 \pm 1,23$  та  $3,35 \pm 0,96$  проти  $2,09 \pm 1,32$ ;  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Рівні Іл-6 також суттєво відрізнялися:  $42,79 \pm 13,51$  у групі з СС наслідками та  $44,95 \pm 12,96$  у підгрупі MACE проти  $28,83 \pm 10,39$  у групі без наслідків ( $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ) (додаток А, табл. А.2.).

Узагальнюючи результати міжгрупового порівняння, статистично значущі відмінності між групою без СС наслідків та групою з СС наслідками встановлені для віку, статі (частка чоловіків), профілю тяжкості перебігу (наявність критичних форм), сатурації SpO<sub>2</sub> при госпіталізації, NLR, рівня фібриногену, АСТ, CRP, D-димеру та Іл-6 (відповідні результати наведені у додатку А, таблиці А.2). Для підгрупи MACE відносно групи без СС наслідків ключові відмінності стосувалися тяжкості перебігу, нижчої SpO<sub>2</sub>, вищих NLR, фібриногену, CRP, D-димеру та Іл-6, тоді як відмінності за віком і часткою чоловіків не досягали статистичної значущості. У прикладній площині ці показники можуть розглядатися як кандидати для подальшого предиктивного моделювання ризику віддалених СС наслідків у пост-COVID періоді, з фокусом на маркери системного запалення (CRP, Іл-6), процесів тромбоутворення (D-димер, фібриноген) та інтегральні індекси імунної відповіді (NLR), а також на базові клінічні характеристики тяжкості гострого епізоду і гіпоксемії при госпіталізації.

#### **3.4. Визначення незалежних предикторів і оцінка прикладної якості прогнозу для віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19.**

Після аналізу структури та частоти виникнення віддалених несприятливих серцево-судинних наслідків COVID-19, а також дослідження різниці внутрішньогоспітального перебігу та клінічних параметрів пацієнтів цих 2 груп,

наступним етапом дослідження стало вивчення потенційних прогностичних маркерів даних несприятливих кардіоваскулярних подій.

Метою цього статистичного етапу було визначити прогностичну значущість показників, отриманих під час госпіталізації (baseline), щодо розвитку віддалених серцево-судинних наслідків та MACE протягом 18 місяців, а також побудувати інтерпретовані багатофакторні моделі та оцінити їхню прогностичну придатність. До кандидатних предикторів включали демографічні та клінічні характеристики (вік, стать, тяжкість за NEWS2 або категоріями, SpO<sub>2</sub>), а також лабораторні маркери системного запалення, коагуляційної активації та імунної відповіді (CRP, Іл-6, D-димер, фібриноген, NLR) з огляду на попередньо виявлену статистично значущу відмінність між порівнюваними групами. Основною мірою асоціації було відношення шансів (Odds Ratio, OR): для безперервних змінних OR інтерпретується як зміна шансів події при збільшенні показника на 1 одиницю, а для категоріальних – як відношення шансів між категоріями за інших рівних умов. Така інтерпретація є зручною для клінічного контексту, оскільки дозволяє кількісно описувати, які саме компоненти baseline-профілю асоціюються зі зростанням або зменшенням ймовірності події в наступні 18 місяців.

На першому, однофакторному етапі кожен предиктор оцінювали ізольовано за допомогою логістичної регресії окремо для двох кінцевих точок, із поданням відношення шансів (OR), 95% довірчого інтервалу та р-значення (табл. 3.1 – для віддалених серцево-судинних наслідків; табл. 3.2 – для MACE). Для характеристики дискримінаційної спроможності кожного показника додатково розраховували площу під ROC-кривою (AUC), яка відображає, наскільки добре один маркер здатний відмежувати пацієнтів із подією від пацієнтів без події. Щоб зробити результати більш прикладними для клінічної інтерпретації, для безперервних показників також визначали порогові значення за критерієм Юдена, тобто такі рівні маркера, при яких досягається найкращий баланс чутливості та специфічності при розділенні («вище/нижче порога») в межах однофакторного аналізу. Таким чином, однофакторний етап дозволяв одночасно кількісно оцінити силу асоціації (OR), показати розрізнявальну здатність предиктора (AUC) та

подати внутрішньокортний орієнтир рівня маркера, який найкраще розділяв групи за наявністю/відсутністю наслідків (поріг Юдена).

Таблиця 3.1

Результати однофакторного аналізу методом логістичної регресії для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків протягом 18 місяців.

Показник	OR (95% CI)	Поріг	p	AUC	Метод
Вік, роки	1,04 (1,01-1,07)	≥ 56	0,004	0,594	MLE
Стать (чоловіча)	1,99 (1,25-3,15)		0,003	0,585	MLE
Важкість перебігу (важкий)	1,26 (0,72-2,18)		0,420	0,584	Firth
Важкість перебігу (критичний)	70,71 (3,74-1337,66)		0,005	0,584	Firth
SpO <sub>2</sub> , %	0,93 (0,86-0,99)	≤ 89	0,036	0,567	MLE
NLR	2,03 (1,38-2,99)	≥ 3,61	<0,001	0,617	MLE
Фібриноген, г/л	4,88 (2,89-8,24)	≥ 4,70	<0,001	0,707	MLE
ACT, ОД/л	1,02 (1,00-1,04)	≥ 28,30	0,025	0,576	MLE
C-реактивний білок, мг/л	1,04 (1,02-1,05)	≥ 23,19	<0,001	0,674	MLE
D-димер, нг/мл	1,71 (1,42-2,06)	≥ 2,85	<0,001	0,695	MLE
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,12 (1,09-1,15)	≥ 40,90	<0,001	0,799	MLE

MLE – Maximum Likelihood Estimation

Для віддалених серцево-судинних наслідків найвиразніші однофакторні асоціації формувалися навколо маркерів запальної/цитокінової активації та коагуляційної дисфункції (табл. 3.1). Зокрема, підвищення Іл-6 асоціювалося зі зростанням шансів події (OR=1,12), і цей показник мав найвищу дискримінаційну здатність серед розглянутих предикторів (AUC=0,799); відповідний поріг Юдена становив ≥40,90 пг/мл, що в межах цієї когорти найкраще відмежовував пацієнтів із подією від пацієнтів без події при використанні лише одного маркера. Подібні тенденції демонстрував D-димер (OR=1,71; AUC=0,695; поріг Юдена ≥2.85), а фібриноген мав особливо виражений ефект за величиною OR (OR=4,88; AUC=0,707; поріг Юдена ≥4,70 г/л), що підкреслює роль активації гемостазу в

прогнозуванні віддалених СС подій у межах однофакторної моделі. CRP також був статистично значущим предиктором (OR=1,04; AUC=0,674) із порогом Юдена  $\geq 23,19$ , що інтерпретується як посилення ризику зі зростанням інтенсивності гострофазної відповіді. NLR демонстрував підвищення шансів події (OR=2,03; AUC=0,617) із порогом Юдена  $\geq 3,61$ , тобто вже на однофакторному рівні індекс нейтрофіли/лімфоцити мав практичну «точку розділення» для внутрішньої стратифікації. Із клінічних характеристик вік мав помірну асоціацію (OR=1.04 на кожен рік життя; AUC=0,594) із порогом Юдена  $\geq 56$  років, чоловіча стать асоціювалася з приблизно дворазовим підвищенням шансів події (OR=1.99; AUC=0.585), тоді як SpO<sub>2</sub> мала протективний напрямок (OR=0.93; AUC=0.567) із порогом Юдена  $\leq 89\%$ , що узгоджується з несприятливим значенням вираженої гіпоксії одразу на момент госпіталізації.

Таблиця 3.2

Однофакторна логістична регресія для прогнозування MACE протягом 18 місяців після COVID-19.

Показник	OR (95% CI)	Поріг	p	AUC	Метод
Вік, роки	1,00 (0,96-1,04)	$\geq 58$	0,964	0,496	MLE
Стать (чоловіча)	1,10 (0,58-2.10)		0,770	0,512	MLE
Важкість перебігу (важкий)	1,10 (0,50-2.45)		0,812	0,546	MLE
Важкість перебігу (критичний)	3,38 (0,95-12,00)		0,059	0,546	MLE
SpO <sub>2</sub> , %	0,91 (0,82-1,00)	$\leq 85$	0,061	0,585	MLE
NLR	1,82 (1,07-3,10)	$\geq 3,87$	0,026	0,609	MLE
Фібриноген, г/л	4,22 (1,98-8,98)	$\geq 4,70$	<0,001	0,687	MLE
АСТ, ОД/л	1,00 (0,97-1,03)	$\geq 25,10$	0,937	0,506	MLE
С-реактивний білок, мг/л	1,03 (1,02-1,05)	$\geq 57,66$	<0,001	0,673	MLE
D-димер, нг/мл	1,90 (1,43-2,53)	$\geq 1,56$	<0,001	0,720	MLE
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,07 (1,04-1.09)	$\geq 39,80$	<0,001	0,770	MLE

MLE – Maximum Likelihood Estimation

Окремо слід відзначити, що для категорій тяжкості застосовували Firth-корекцію через особливості розподілу подій (табл. 3.3): для критичного перебігу отримано дуже високий  $OR=70.71$  із широким довірчим інтервалом, що відображає різку диспропорцію частоти подій у цій підгрупі та водночас потребує обережної інтерпретації як наслідок малої наповненості даної категорії хворих у вибірці, а не «точної» кількісної оцінки ефекту.

Для МАСЕ однофакторний профіль загалом зберігав домінування показників-маркерів запалення та коагуляції, однак деякі клінічні характеристики виявилися менш інформативними (табл. 3.2). Найвищу дискримінаційну здатність знову демонстрував Іл-6 ( $OR=1.07$ ;  $AUC=0.770$ ) з порогом Юдена  $\geq 39,80$  пг/мл, а D-димер був одним із найсильніших предикторів за поєднанням  $OR$  і  $AUC$  ( $OR=1,90$ ;  $AUC=0.720$ ; поріг Юдена  $\geq 1,56$ ). Фібриноген ( $OR=4,22$ ;  $AUC=0,687$ ; поріг Юдена  $\geq 4,70$  г/л) і  $CRP$  ( $OR=1,03$ ;  $AUC=0,673$ ; поріг Юдена  $\geq 57,66$ ) також були статистично значущими й клінічно інтерпретованими предикторами; при цьому встановлений більш високий поріг  $CRP$  для МАСЕ порівняно з віддаленими СС наслідками.

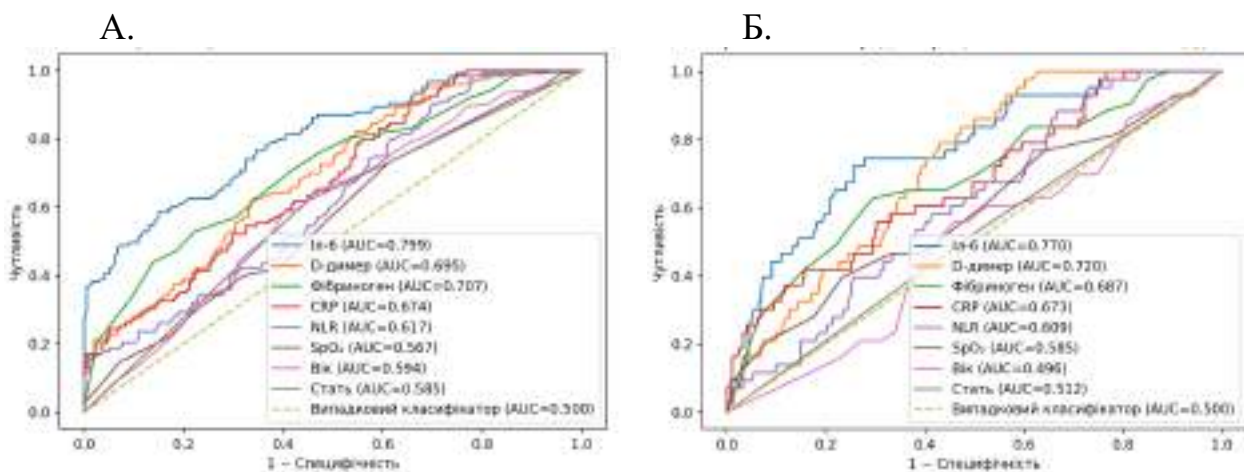


Рисунок 3.6. ROC-криві для основних предикторів віддалених (А) СС наслідків та (Б) МАСЕ.

NLR у прогнозуванні MACE зберігав значущість (OR=1,82; AUC=0,609) з порогом Юдена  $\geq 3,87$ , тоді як вік (OR $\approx$ 1,00; AUC=0,496) і стать (OR=1,10; AUC=0,512) у межах однофакторної оцінки не демонстрували переконливого прогностичного внеску для кінцевої точки. SpO<sub>2</sub> для MACE демонструвала закономірність, що відповідає протективній ролі кращої оксигенації (OR=0,91; AUC=0,585) з порогом  $\leq 85\%$ , однак на межі статистичної значущості (p=0,061).

Однофакторний аналіз застосовували як початковий етап кількісної оцінки асоціації кожного маркера з кінцевою точкою, тобто як спосіб окреслити, які baseline-показники демонструють найбільш виражений зв'язок із подією в межах спостереження. Водночас інтерпретація таких оцінок має принципові обмеження, оскільки кожен показник розглядається ізольовано – без урахування клінічного контексту, в якому він формується під час гострої фази COVID-19. Унаслідок цього однофакторні OR можуть відображати не лише власний (потенційно незалежний) внесок маркера, але й частину спільного ефекту супутніх характеристик, що корелюють з ним і одночасно пов'язані з ризиком події, зокрема інтегральної тяжкості стану, ступеня гіпоксемії та комплексного запально-коагуляційного профілю. Саме тому результати однофакторного етапу розглядали як орієнтовні та такі, що потребують подальшої перевірки в багатофакторних моделях із корекцією на клінічні коваріати, аби відокремити незалежну прогностичну інформацію від взаємопов'язаних компонентів гострого перебігу.

Наступним етапом після оцінки ізольованих асоціацій було моделювання клінічно осмислених комбінацій предикторів, оскільки в реальних умовах показники, зафіксовані при госпіталізації, відображають не поодинокі «ефекти», а каскад взаємопов'язаних патофізіологічних процесів гострої фази захворювання. З цією метою нами було застосовано інший підхід, який передбачав групування змінних за їхнім клінічним змістом і біологічною роллю, що дозволяє оцінити внесок окремих патогенетичних ланок у прогноз кінцевих точок і мінімізувати дублювання інформації між тісно пов'язаними маркерами. Визначено такі «блоки» предикторів: клінічний блок (вік, стать, NEWS2, SpO<sub>2</sub>), запальний блок (NLR, CRP, Іл-6) як індикатор системної запальної реакції; коагуляційний блок (D-димер,

фібриноген) як відображення активації системи згортання крові та гіперкоагуляції. Така структуризація предикторів забезпечувала послідовну, клінічно інтерпретовану перевірку прогностичної цінності кожного блоку як самостійно, так і у складі багатофакторних моделей.

Для кожного з трьох блоків предикторів було побудовано окремі прогностичні моделі та порівняно їхню здатність відмежовувати пацієнтів із подією від пацієнтів без події за показником площі під ROC-кривою (AUC) (рис. 3.7). Для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків клінічний блок (вік, стать, NEWS2, SpO<sub>2</sub>) забезпечував помірну дискримінацію (AUC=0,643; 95% ДІ 0,584-0,702), тобто відображав базовий ризиковий контекст, пов'язаний із тяжкістю гострої фази та гіпоксемією. Натомість запальний блок (CRP, Іл-6, NLR) демонстрував суттєво вищу здатність предикції (AUC=0,827; 95% ДІ 0,780–0,869) і статистично значуще перевищував клінічний блок ( $p=0,000001$ ), що клінічно підкреслює провідну роль системної запальної/цитокінової активації у формуванні довготривалих СС подій. Коагуляційний блок (D-димер, фібриноген) також мав кращу дискримінацію, ніж клінічний (AUC=0,742; 95% ДІ 0,685-0,795;  $p=0,014$ ), що узгоджується з концепцією коагуляційної дисрегуляції як механізму, здатного “продовжувати” ризик у довгостроковій перспективі. При безпосередньому порівнянні запального і коагуляційного блоків запальний блок залишався більш інформативним (різниця AUC=0,086;  $p=0,0007$ ), що додатково показує вираженість впливу інтенсивності запальної відповіді організму в гострій фазі COVID-19 на формування довготривалих патологічних процесів, зокрема з боку СС системи.

Аналогічна тенденція спостерігалась і для MACE, хоча співвідношення «внесків» блоків мало певні особливості (рис. 3.7, Б). Клінічний блок забезпечував обмежену дискримінацію (AUC=0,618; 95% ДІ 0,522-0,711), тоді як запальний блок демонстрував кращу прогностичну здатність (AUC=0,798; 95% ДІ 0,725-0,859) і статистично значуще перевищував клінічний блок ( $p=0,003$ ). Коагуляційний блок також характеризувався відносно високими результатами (AUC=0,742; 95% ДІ 0,674-0,806), проте його перевага над клінічним блоком для

MACE у цій вибірці була менш переконливою за статистичним критерієм ( $p=0,072$ ). У клінічному контексті сукупність цих результатів означає, що віддалені наслідки COVID-19 з боку серцево-судинної системи найкраще “маркуються” госпіталізаційними індикаторами системного запалення/цитокінової відповіді та пов’язаних із нею змін клітинної ланки (NLR), тоді як коагуляційні маркери формують додатковий, патогенетично обґрунтований шар ризику, особливо релевантний для подій, де очікуваною є роль тромботичних і ендотеліальних механізмів.

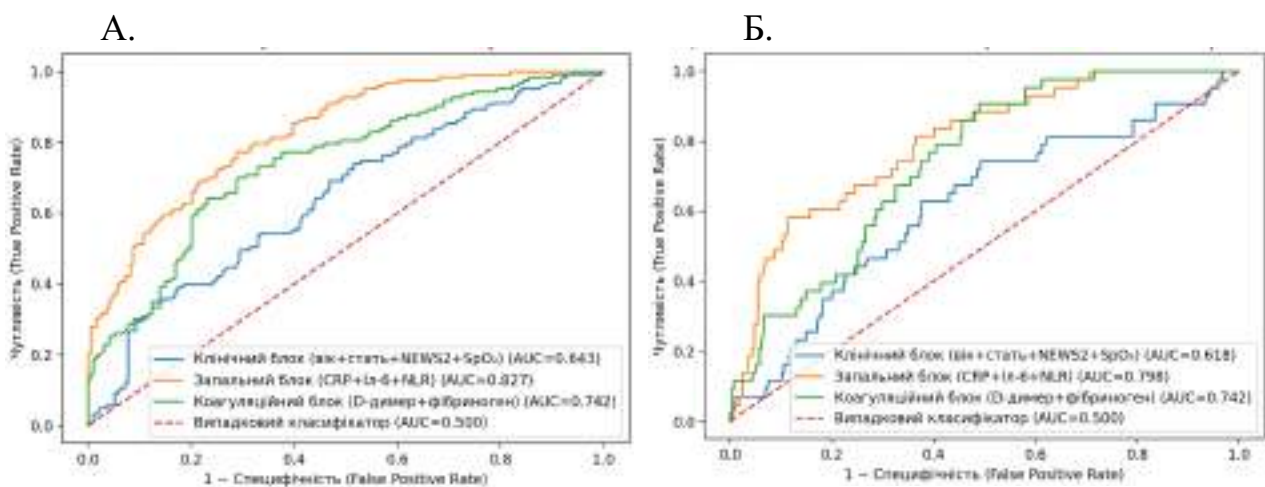


Рисунок 3.7. ROC-криві для виділених “блоків” предикторів віддалених (А) серцево-судинних наслідків та (Б) MACE.

Паралельно з побудовою моделей контролювали взаємопов’язаність предикторів, щоб фінальні багатофакторні моделі були не лише прогностично придатними, а й клінічно інтерпретованими. У реальних даних багато показників відображають аналогічні процеси, тому вони можуть підвищуватися одночасно і частково “дублювати” інформацію. Якщо включати в одну модель кілька дуже схожих за змістом маркерів, прогноз загалом може не погіршитися, але стає складніше коректно інтерпретувати вплив кожного показника: оцінки OR стають менш стабільними, а довірчі інтервали – ширшими. Для оцінки зв’язків між показниками використовували матрицю кореляцій Спірмена (рис. 3.8).

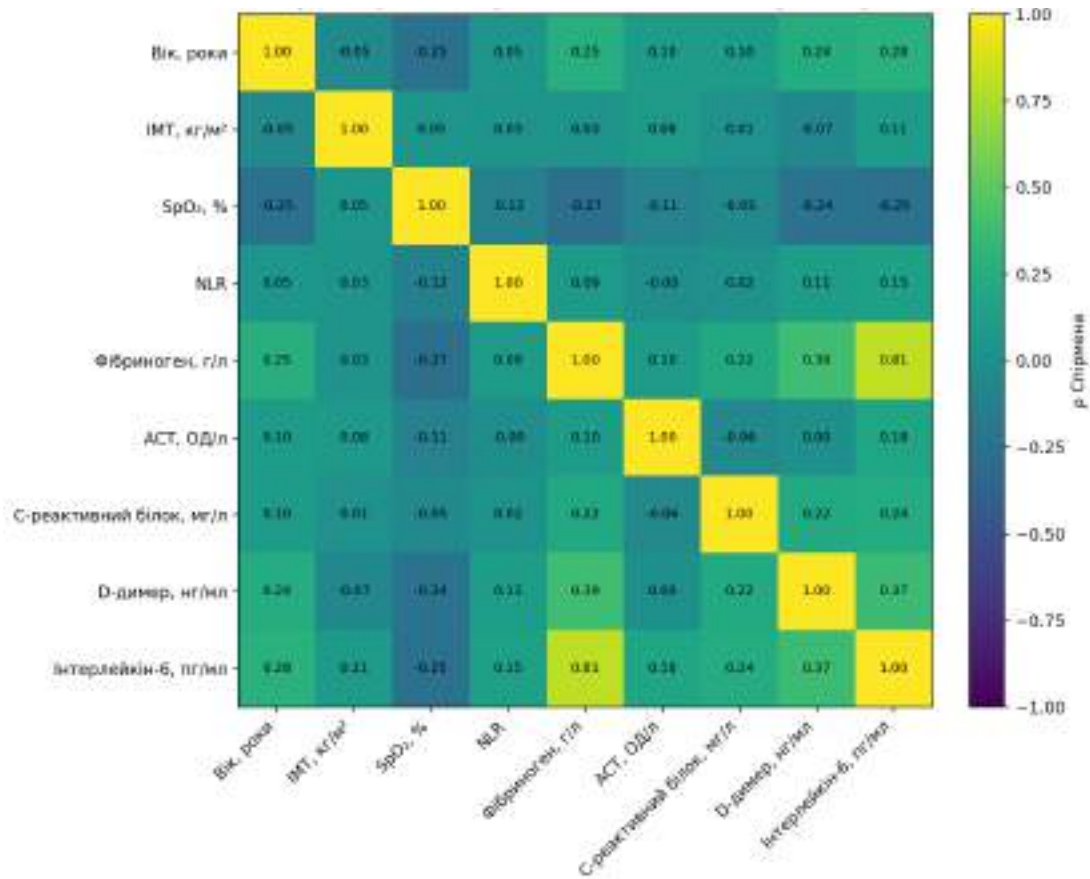


Рисунок 3.8. Матриця кореляцій Спірмена між кандидатними предикторами, визначеними при госпіталізації. У клітинках наведено коефіцієнти рангової кореляції  $\rho$ ; інтенсивність забарвлення відображає напрямок і силу зв'язку (від -1 до +1). Позитивні значення  $\rho$  відповідають односпрямованому зростанню показників, негативні – протилежному напрямку, значення, близькі до нуля, свідчать про відсутність вираженої монотонної залежності.

Основний етап прогностного моделювання віддалених серцево-судинних наслідків після COVID-19 був побудований за логікою вкладених (ієрархічних) клінічно інтерпретованих специфікацій: від базового «клінічного ядра» до поетапного додавання лабораторних показників, які відображають ключові патофізіологічні осі гострої фази. Фінальна багатофакторна модель для віддалених серцево-судинних наслідків показала, що після одночасного урахування клінічних характеристик незалежну прогностичну цінність зберігали маркери запальної/цитокінової активації та коагуляційної відповіді.

Таблиця 3.3

Фінальна оцінка прогностичних можливостей досліджених параметрів пацієнтів з COVID-19 у багатофакторній моделі прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків впродовж 18 місяців.

<b>Предиктор</b>	<b>SE</b>	<b>OR</b>	<b>95% ДІ для OR</b>	<b>p</b>
Інтерлейкін-6, пг/мл	0,016	1,1	1,07-1,14	<0,001
C-реактивний білок, мг/л	0,008	1,03	1,01-1,05	<0,001
D-димер, нг/мл	0,118	1,33	1,06-1,68	0,014
NLR	0,25	2,11	1,29-3,43	0,003
Стать (чоловіча)	0,301	2,53	1,40-4,56	0,002

Наведено оцінені SE (стандартні похибки), OR, 95% ДІ та p-значення для предикторів у фінальній специфікації після клінічного контролю ( $p < 0,05$ ).

Зокрема, підвищені рівні Іл-6 (OR=1,11) і CRP (OR=1,03) асоціювалися з вищими шансами події, що узгоджується з роллю системного запалення як одного з центральних механізмів пост-ковідного ураження серцево-судинної системи. Д-димер (OR=1,40) зберігав незалежний внесок, підкреслюючи значення коагуляційної дисрегуляції як потенційного «містка» між гострою фазою та пізніми подіями. NLR (OR=2,15) демонстрував виражений незалежний предиктивний внесок, що клінічно інтерпретується як відображення дисбалансу клітинної імунної відповіді (відносна нейтрофілія/лімфопенія) у гострому періоді, який може асоціюватися з довготривалими наслідками. Окремо в моделі зберігалася асоціація зі статтю: у чоловіків шанси події були вищими порівняно з жінками (OR=2,62), що відповідає загальному клінічному спостереженню. Повний склад фінальної специфікації і параметри ефектів наведено в таблиці 3.3.

Для MACE, з огляду на меншу кількість подій, застосовували стабілізований підхід (Firth-логістика) з обмеженням складності моделі, щоб уникнути нестійких оцінок і надмірної “чутливості” коефіцієнтів до випадкових коливань у невеликій кількості подій. У фінальній моделі для MACE найбільш стійкий незалежний внесок демонстрували D-димер (OR=1,98) та Іл-6 (OR=1,08) (табл. 3.4). Клінічно

це означає, що для несприятливих подій вагоме прогностичне значення у межах даної когорти зосереджене навколо цитокінової активації та коагуляційної дисфункції, тоді як інші параметри клінічного профілю пацієнта можуть відображати спільні прояви гострого періоду, але не завжди зберігають самостійний незалежний внесок після взаємного врахування предикторів.

Таблиця 3.4

Фінальна оцінка прогностичних можливостей досліджених параметрів пацієнтів у багатофакторній моделі прогнозування MACE.

<b>Предиктор</b>	<b>SE</b>	<b>OR</b>	<b>95% ДІ для OR</b>	<b>p</b>
Вік, роки	0,023	1	0,95-1,04	0,854
Стать (чоловіча)	0,373	1,1	0,53-2,29	0,797
NEWS2, бали	0,091	0,69	0,58-0,83	<0,001*
SpO <sub>2</sub> , %	0,063	0,89	0,79-1,01	0,062
NLR	0,305	1,36	0,75-2,48	0,313
D-димер, нг/мл	0,184	1,98	1,38-2,84	<0,001*
Інтерлейкін-6, пг/мл	0,017	1,08	1,04-1,11	<0,001*

Наведено оцінені SE (стандартна похибка), OR, 95% ДІ та p-значення для предикторів у фінальній специфікації після клінічного контролю. \* позначено предиктори, що зберегли статистично значущу прогностичну здатність (p<0,05).

Якість фінальних прогностичних моделей оцінювали не одним показником, а за сукупністю характеристик, які мають безпосереднє клінічне значення: (1) дискримінація – наскільки добре модель відмежовує пацієнтів, у яких подія виникла, від пацієнтів без події; (2) калібрування – наскільки коректно модель оцінює ризик, тобто чи відповідають прогнозовані ймовірності реальній частоті подій; (3) внутрішня відтворюваність – наскільки стабільними є отримані оцінки якості, якщо припустити, що подібна модель буде застосована до іншої, але схожої за характеристиками вибірки (табл. 3.5; рис. 3.9, додаток А, рис. А.2).

Таблиця 3.5

Якість фінальних прогностичних моделей, калібрування та внутрішня валідація (bootstrap-корекція).

	<b>СС наслідки</b>	<b>MACE</b>
AUC	0,854119521	0,842301816
AUC (bootstrap-кор.)	0,838430024	0,818981609
PR-AUC		0,506143138
PR-AUC (bootstrap-кор.)		0,433254578
Brier	0,151574193	0,09007687
Brier (bootstrap-кор.)	0,161851915	0,097114972
Поріг (Youden)	0,340077133	0,201926483
Чутливість	0,821138211	0,720930233
Специфічність	0,731958763	0,828467153
PPV	0,660130719	0,397435897
NPV	0,865853659	0,949790795

Наведено показники дискримінації та їх bootstrap-скориговані оцінки, а також поріг класифікації й відповідні операційні характеристики (чутливість/специфічність, Позитивне прогностичне значення (PPV) / Негативне прогностичне значення (NPV)) і узагальнені параметри калібрування.

Дискримінацію фінальних моделей оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC): для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків AUC становив 0,854, а після внутрішньої корекції bootstrap – 0,838; для MACE AUC дорівнював 0,842, а bootstrap-скоригований – 0,819 (Рис. 3.9). Оскільки MACE є подією з нижчою частотою, додатково використовували Precision-Recall (PR)-криву, яка краще відображає практичну “якість позитивного прогнозу” за умов дисбалансу класів: PR-AUC для MACE становив 0,506, а після bootstrap-корекції – 0,433 (додаток А, рис. А.2).

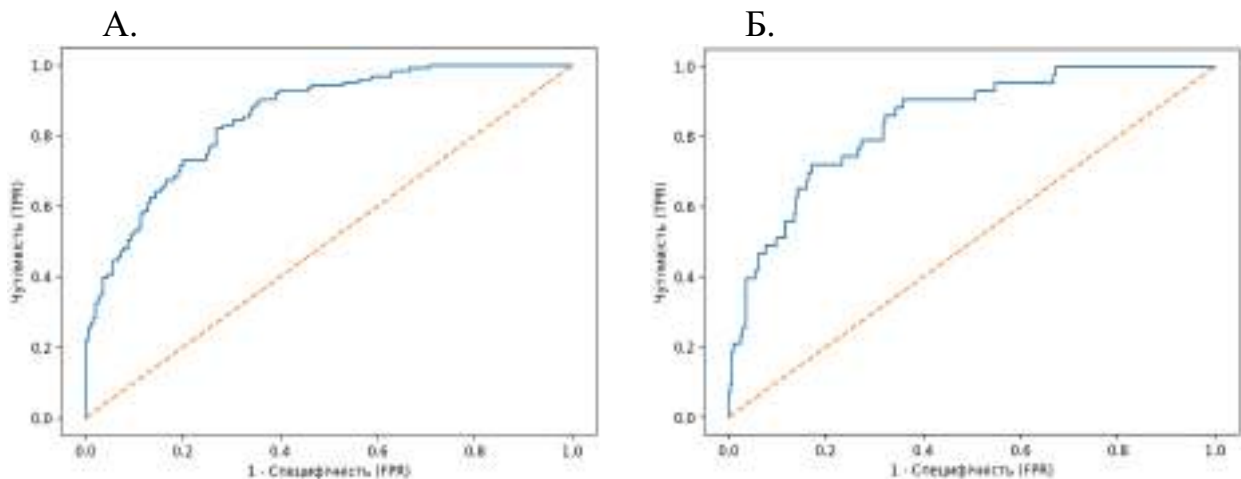


Рисунок 3.9. ROC-крива фінальної моделі прогнозування (А) віддалених серцево-судинних наслідків ( $AUC=0,854$ ) та (Б) MACE ( $AUC=0,842$ ).

Калібрувальні графіки (рис. 3.10) застосовували для перевірки того, чи не завищує або не занижує модель реальні ризики в різних діапазонах прогнозованої ймовірності; це принципово важливо, оскільки в клінічному застосуванні модель має бути коректною не лише для “ранжування” пацієнтів, а й для обґрунтованої оцінки абсолютного ризику.

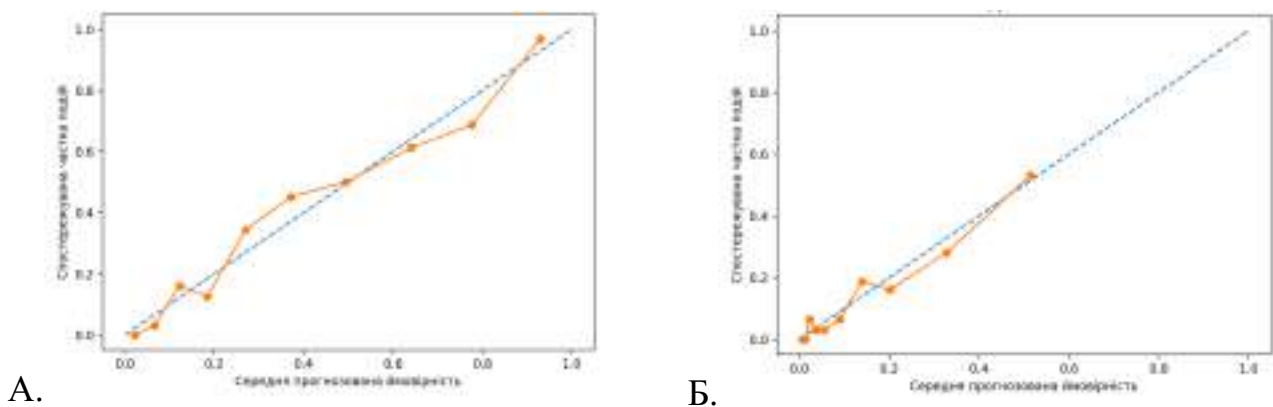


Рисунок 3.10. Калібрування фінальної моделі для (А) віддалених серцево-судинних наслідків та (Б) MACE. Калібрувальний графік демонструє відповідність прогнозованих ймовірностей фактичним частотам подій у вибірці.

Bootstrap-корекцію інтерпретували як інструмент внутрішньої перевірки, який зменшує вплив оптимістичного зміщення – типового ефекту, коли показники якості виглядають дещо кращими при оцінюванні моделі на тих самих даних, на яких її було побудовано; тому саме bootstrap-скориговані значення розглядали як більш наближені до очікуваних при відтворенні моделі в подібних вибірках.

Отримані результати засвідчують, що для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків після перенесеної COVID-19 впродовж 18 місяців найбільш інформативним є комплекс показників при госпіталізації та впродовж курсу лікування COVID-асоційованої пневмонії, який відображає вираженість системної запальної відповіді та активації коагуляційної ланки гемостазу, за умови обов'язкового урахування базових клінічних характеристик (вік, стать, тяжкість стану, сатурація). Побудовані багатофакторні моделі показали, що частина асоціацій, виявлених на однофакторному етапі, зумовлена спільним фенотипом гострої тяжкості та взаємопов'язаністю біомаркерів, тоді як в багатофакторному аналізі зберігаються ті показники, які додають незалежну прогностичну інформацію понад клінічний контекст. Для великих несприятливих серцево-судинних подій набір найбільш стійких предикторів був вужчим і переважно концентрувався навколо маркерів цитокінової активації та коагуляційної дисфункції.

Водночас принципово важливо зазначити, що жоден окремий предиктор, що був розглянутий ізольовано, не забезпечував достатньо високої точності передбачення ані віддалених серцево-судинних наслідків, ані великих несприятливих серцево-судинних подій. З іншого боку, навіть у багатофакторних моделях прогностична спроможність формувалася за рахунок поєднання кількох взаємодоповнювальних компонентів і залишалася доволі обмеженою можливостями наявного набору показників отриманих під час госпіталізації.

Це обґрунтовує доцільність та необхідність подальшого пошуку інших підходів до оцінювання ризику, зокрема розширення кола потенційних предикторів, використання інтегрованих показників, а також застосування інших, альтернативних методів побудови прогностичних моделей з подальшим

проведенням оцінки й зовнішньої перевірки на незалежних когортах розроблених методик для уточнення відтворюваності й перевірки практичної придатності прогностичних інструментів.

### **3.5. Шкала SCORE2 як індикатор фонового серцево-судинного ризику та її прогностична цінність після COVID-19.**

На наступному етапі дослідження розглядали прогностичну придатність стандартизованої шкали SCORE2 як інструмента, що відображає вихідний (доінфекційний) серцево-судинний ризик у пацієнтів без встановлених серцево-судинних захворювань. Включення SCORE2 в аналіз було методологічно вмотивованим тим, що наявність ССЗ в анамнезі була критерієм виключення, отже досліджувана когорта відповідала логіці первинної профілактики, для якої й розроблено SCORE2 [23]. Оцінювання виконували для показників, розрахованих на момент до захворювання COVID-19; у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу використовували модифікований варіант шкали, адаптований до підвищеного базового ризику цієї групи SCORE2-Diabetes.

Використання SCORE2 у даному дослідженні мало дві практичні цілі. По-перше, шкала дозволяла стандартизовано охарактеризувати базовий серцево-судинний ризик до COVID-19. По-друге, SCORE2 було доцільно перевірити як референтний індикатор у коротшому горизонті спостереження (18 місяців), щоб оцінити, наскільки «класичний» профілактичний інструмент здатний оцінювати пацієнтів за ризиком віддалених серцево-судинних подій після COVID-19 та, окремо, MACE. Водночас принципово підкреслювали, що SCORE2 створений для прогнозування 10-річного ризику в популяціях первинної профілактики, тому в нашому дизайні він оцінювався передусім як інструмент порівняння/фонові стратифікації, а не як готовий клінічний калькулятор 18-місячного абсолютного ризику пост-COVID подій.

У межах оцінки прогностичного значення SCORE2 у нашій когорті аналіз виконували у двох комплементарних форматах подання шкали: як калькульоване відсоткове значення і як категоріальну градацію ризику (низький/ помірний/

високий ризик). У клінічній практиці шкала використовується переважно категоріально (для прийняття рішень), тоді як у дослідницькому аналізі відсоткове значення краще зберігає градації ризику і потенційно має вищу чутливість до відмінностей між пацієнтами. Прогностичні властивості SCORE2 оцінювали однофакторною логістичною регресією та ROC-аналізом окремо для двох кінцевих точок: (1) віддалені серцево-судинні наслідки протягом 18 місяців; (2) MACE протягом 18 місяців (табл. 3.6; рис. 3.12).

Таблиця 3.6.

Прогностичне значення шкали SCORE2 щодо віддалених серцево-судинних наслідків і MACE протягом 18 місяців.

Показник	СС наслідки (ЧЗ*)	СС наслідки (КЗ*)	MACE (ЧЗ*)	MACE (КЗ*)
N	317	317	317	317
OR (на 1 крок)	1,11	2,40	1,09	2,24
95% ДІ для OR	1,05-1,18	1,57-3,66	1,00-1,18	1,19-4,23
p	<0,001	<0,001	0,042	0,050
AUC	0,611	0,618	0,581	0,603
95% ДІ AUC	0,549-0,672	0,564-0,672	0,498-0,659	0,531- 0,674
Чутливість	0,642	0,642	0,674	0,674
Специфічність	0,572	0,572	0,515	0,515

Наведено OR, 95% ДІ та p-значення однофакторної логістичної регресії. Також подано AUC ROC з 95% ДІ (bootstrap) та відповідні чутливість і специфічність;

\* - ЧЗ – числове (відсоткове) значення SCORE2, КЗ – категорійне значення шкали.

Для віддалених серцево-судинних наслідків відсоткове значення SCORE2 демонструвало статистично асоціацію з подією: при збільшенні на 1% шанси віддаленої СС події зростали приблизно на 11% (OR=1,11; p<0,001). Отже, SCORE2 справді оцінював “фоновий” ризик: у пацієнтів із вищими

значеннями/категоріями ризик реалізації віддалених СС наслідків був вищим. Однак практична придатність для індивідуального прогнозування була обмеженою: дискримінація за AUC була лише помірною і становила 0,611 для кількісного значення і 0,618 для категорійного SCORE2 (рис. 3.10). Це означає, що шкала здатна певною мірою ранжувати пацієнтів за ризиком, але не забезпечує надійного відмежування осіб, у яких подія виникне, від осіб без ризику СС події впродовж 1,5 року після COVID-19.

Для MACE асоціація зі SCORE2 була слабшою за величиною ефекту, але зберігала статистичну значущість: OR для кількісного значення на +1% становив 1,09 ( $p=0,042$ ). Для категорійного SCORE оцінка ефекту на +1 категорію була підвищеною ( $OR=1,79$ ), але статистична значущість на межі прийнятного рівня ( $p=0,050$ ). Дискримінаційна здатність SCORE2 для MACE була ще нижчою: AUC становив 0,581 для кількісного та 0,603 для категорійного SCORE2 (рис. 3.11). У клінічній інтерпретації це вказує, що традиційний ризиковий профіль, хоча й певною мірою пов'язаний із імовірністю MACE, не є достатнім для аналізу прогнозу подій у пост-COVID пацієнта.

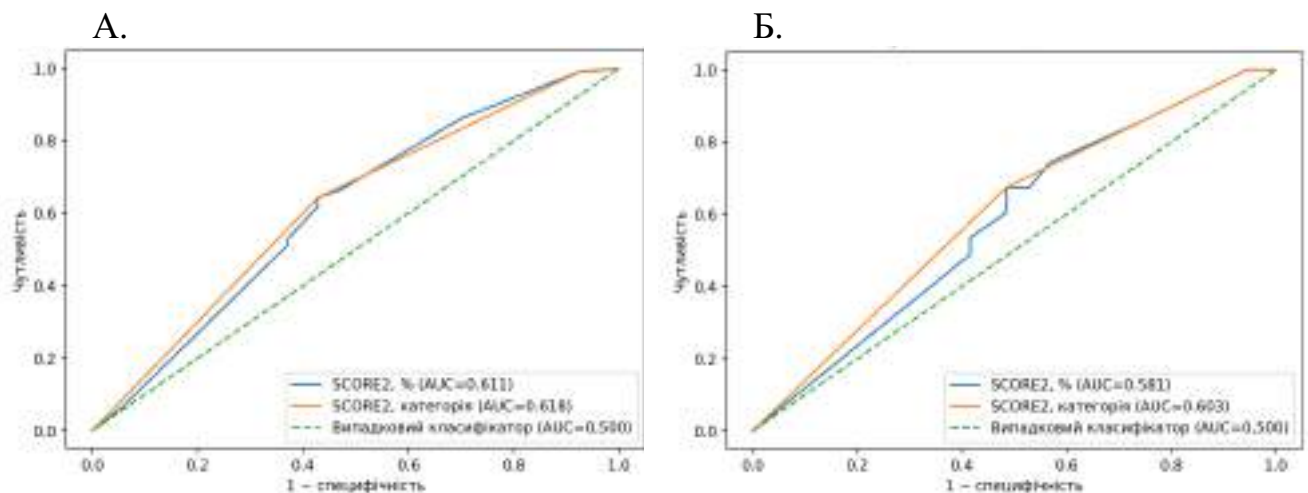


Рисунок 3.11. ROC-криві SCORE2 щодо (А) віддалених серцево-судинних наслідків та (Б) MACE.

Ключовим спостереженням є невідповідність між «традиційним» 10-річним ризиком і фактичними 18-місячними подіями після COVID-19 у досліджуваній вибірці. Значна частина віддалених СС наслідків і навіть MACE реєструвалася у пацієнтів, яких шкала SCORE2 не відносила до високих категорій ризику. Це може означати, що короткострокові пост-COVID події визначаються механізмами, які SCORE2 не враховує (системне запалення, коагуляційна активація, ендотеліальна дисфункція), і тому шкала може «недооцінювати» ризик у частини пацієнтів після перенесеної інфекції.

### **3.6. Вплив постгоспітальних терапевтичних стратегій на серцево-судинні наслідки COVID-19.**

З метою повноцінного розуміння не лише спектра довгострокових наслідків COVID-19, але й потенційних підходів до їх запобігання в реальній клінічній практиці, додатково проаналізовано терапію, рекомендовану пацієнтам після виписки зі стаціонару, та її можливий зв'язок із серцево-судинними ускладненнями у постгоспітальному періоді.

Внутрішньогоспітальне лікування в усіх випадках проводили за показаннями та відповідно до національних рекомендацій [240]. Клінічне ведення тяжких/критичних пацієнтів у стаціонарі передбачало оптимальну підтримуючу терапію, корекцію гіпоксемії та системне протизапальне лікування, а також ризик-орієнтовану профілактику венозних тромбоемболічних ускладнень. Зокрема, для важкого перебігу протоколом визначено необхідність кисневої підтримки та призначення системних кортикостероїдів перорально або внутрішньовенно; як базовий варіант зазначено дексаметазон 6 мг 1 раз на добу (з можливістю застосування еквівалентних доз інших кортикостероїдів), тривалістю до 7-10 днів або до виписки, а за прогресування дихальної недостатності та наявності лабораторних ознак запалення можуть розглядатися вищі дози відповідно до інструкцій, із обов'язковим контролем глікемії незалежно від відомого діабетичного статусу. Для критичного перебігу, який визначається наявністю принаймні одного з таких станів, як гострий респіраторний дистрес-синдром,

сепсис, змінена свідомість або поліорганна недостатність, протокол передбачає лікування у відділенні/палаті інтенсивної терапії (ВІТ), механічну вентиляцію легень за показаннями, системні кортикостероїди внутрішньовенно, а також призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано.

Важливою складовою стаціонарної тактики залишалася стандартизована рання підтримуюча терапія при тяжкій гострій респіраторній інфекції з визначеними цілями оксигенації: ініціація кисневої терапії з потоку близько 5 л/хв із титрацією до досягнення  $SpO_2 \geq 93\%$ , із дотриманням заходів інфекційного контролю та рестриктивною інфузійною стратегією за відсутності шоку. Антибактеріальна терапія у стаціонарі розглядалася за наявності обґрунтованої підозри або підтвердженої бактеріальної інфекції. Окрема увага була присвячена тромбопрофілактиці та антикоагулянтній тактиці, що має принципове значення для інтерпретації постгоспітальних призначень. Здійснювався моніторинг рівнів D-димеру, фібриногену, показників протромбінового часу/МНВ, а при застосуванні терапевтичних доз гепарину – АЧТЧ.

Після виписки терапевтичні стратегії визначалися індивідуально, з урахуванням стаціонарного перебігу та сумарного тромботичного й кардіоваскулярного ризику. Пацієнтам із тяжким/критичним COVID-19, які під час госпіталізації отримували антикоагулянти, мали високі рівні D-димер та, відповідно, вищий прогнозований ризик тромботичних подій у ранньому постгоспітальному періоді, і за умови достатніх соціально-економічних можливостей для забезпечення доступності терапії та очікуваної прихильності, рекомендували ривароксабан 10 мг 1 раз на добу протягом 30–35 днів (група НОАК). В інших випадках призначали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 75–100 мг 1 раз на добу протягом 30–90 днів (група АА). Водночас у більшості пацієнтів спеціальна антитромботична/антикоагулянтна терапія після виписки не застосовувалася (контрольна група). Аналіз сфокусовано на підгрупі тяжкого/критичного перебігу, оскільки саме для неї в реальній практиці застосовувалася зазначена постгоспітальна стратифікація; у фінальній вибірці було 241 пацієнт, з яких 105 належали до контролю, 104 – до групи АА, 32 – до

групи НОАК. На описовому рівні встановлено виражене «каналювання» призначення НОАК до найбільш високого коагуляційного ризику: медіана D-димеру у контролі становила 1,72 (IQR 0,92–2,24), у групі АА – 3,41 (IQR 3,16–3,84), у групі НОАК – 4,47 (IQR 4,28–4,62), що свідчить про істотне «змішування» за показами та унеможлиблює коректне причинно-наслідкове трактування міжгрупових відмінностей без застосування методів статистичної корекції. Таким чином, для мінімізації систематичного зміщення, зумовленого нерандомізованим призначенням, як основний метод оцінки асоціацій застосовано зважування за накладенням показників схильності (propensity score overlap weighting), який дозволяє порівнювати стратегії у популяції клінічного «перекриття» – серед пацієнтів із подібною ймовірністю отримати ту чи іншу стратегію після виписки. У модель схильності включали клінічно значущі коваріати ризику (вік, стать, критичний/тяжкий перебіг, D-димер, CRP, наявність діабету, NEWS2).

За результатами для кінцевої точки «будь-які серцево-судинні ускладнення» не виявлено переконливого впливу ані НОАК, ані АА: при порівнянні НОАК з АА різниця ризиків становила  $RD = +0,114$  (95% ДІ  $-0,068...+0,331$ ), при порівнянні АА з контролем –  $RD = -0,010$  (95% ДІ  $-0,159...+0,187$ ), а НОАК з контролем –  $RD = +0,072$  (95% ДІ  $-0,177...+0,300$ ) (рис. 3.12). Натомість для МАСЕ спостерігалася тенденція на користь НОАК: у порівнянні НОАК з АА  $RD = -0,271$  (95% ДІ  $-0,383...-0,109$ ), тобто напрямок ефекту відповідає потенційному зниженню ризику МАСЕ при застосуванні ривароксабану, хоча довірчий інтервал перетинає нуль, що вказує на обмежену точність оцінки (ймовірно з огляду на меншу чисельність групи НОАК і рідкість подій). Для АА подібної переконливої переваги щодо МАСЕ у межах порівняння стратегій не встановлено; порівняння АА з контролем також не продемонструвало ефекту ( $RD = -0,169$ ; 95% ДІ  $-0,290...+0,009$ ). Порівняння НОАК з контролем для МАСЕ показало більш виражене зниження ризику в популяції перекриття ( $RD = -0,386$ ; 95% ДІ  $-0,492...-0,191$ ), що є узгодженим із гіпотезою про можливу перевагу антикоагулянтної стратегії. Водночас ці результати необхідно інтерпретувати як асоціативні, оскільки навіть за наявності overlap weighting зберігається ризик невимірюваного конфундування,

проте застосований підхід суттєво підвищує внутрішню валідність порівняння у межах доступних коваріат і дозволяє коректно відобразити реальний «ефект стратегії» в умовах клінічної практики.



Рисунок 3.12. Різниця ризиків (RD) для віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів із тяжким/критичним перебігом COVID-19 залежно від стратегії антитромботичної терапії після виписки. Оцінки RD отримані методом propensity score overlap weighting з балансуванням за ключовими клініко-лабораторними коваріатами; наведено 95% довірчі інтервали.

Загалом, отримані результати узгоджуються з клінічною практикою 2021-22 років, коли рішення щодо подовженої антитромботичної профілактики після виписки приймали індивідуалізовано та переважно на користь більш інтенсивної антикоагулянтної стратегії у пацієнтів із маркерами вираженої гіперкоагуляції (високий D-dimer), фактом застосування антикоагулянтів під час госпіталізації та високою ймовірністю тромботичних подій у ранньому постгоспітальному періоді. Така селективність призначень відображає патофізіологічну логіку: у хворих після тяжкого/критичного COVID-19 зберігаються ендотеліальна дисфункція, активація коагуляційного каскаду та тромбоутворення, тому саме антикоагулянтна дія (інгібування фактора Ха) потенційно більш релевантна для профілактики

тромботичних серцевосудинних подій, ніж антитромбоцитарний механізм АСК, який переважно впливає на тромбоцитарну ланку гемостазу.

У межах скоригованого аналізу не виявлено впливу ні НОАК, ні АСК на сумарні серцево-судинні ускладнення, що, ймовірно, зумовлено гетерогенністю композитної кінцевої точки та різноманітністю патогенетичних механізмів подій, які вона включає. Водночас для НОАК простежується послідовний напрямок ефекту у бік зниження ризику МАСЕ, що розглядається як клінічно значущий позитивний сигнал і потенційне підґрунтя для практичної імплементації ризик-стратифікованого підходу після виписки: подовженої профілактики ривароксабаном 10 мг 1 раз на добу протягом 30-35 днів у чітко окресленій підгрупі пацієнтів із високим тромботичним ризиком (передусім за підвищеним D-димером та фактом антикоагулянтної терапії під час госпіталізації), за умови індивідуальної оцінки геморагічного ризику та забезпечення належної прихильності до лікування. Разом із тим, результати слід трактувати з урахуванням обмежень: відносно невелика чисельність групи НОАК і загалом вибірки, а також нерандомізований характер призначень обмежують точність оцінок і узагальненість висновків; відтак доцільним є підтвердження виявленої тенденції у ширших популяціях та/або проспективних дослідженнях зі стандартизованим протоколом лікування і уніфікованою реєстрацією подій.

З метою повноцінного розуміння не лише спектра віддалених наслідків COVID-19, але й потенційних підходів до їх профілактики в реальній клінічній практиці, у рамках цього розділу додатково проаналізовано призначення після виписки терапії, що потенційно здатна модифікувати серцево-судинний прогноз. Особливий інтерес становили інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), оскільки для цієї групи препаратів у сучасній ендокринології та кардіології сформувалася доказова база кардіо- та нефропротективних ефектів, які виходять за межі власне глікемічного контролю.

У досліджуваній когорті окремим пацієнтам було додатково рекомендовано прийом дапагліфлозину 10 мг 1 раз на добу. Призначення здійснювалося лікарем-ендокринологом і стосувалося пацієнтів із цукровим діабетом в анамнезі або з

діабетом, уперше виявленим під час стаціонарного лікування COVID-19. Практичною підставою для додавання дапагліфлозину були ситуації, коли пацієнт уже отримував до COVID-19 відповідну цукрознижувальну терапію та потребував її продовження/оптимізації, або коли на тлі гострого захворювання не було досягнуто адекватної корекції глікемії на метформіні, і виникала необхідність інтенсифікації лікування відповідно до актуальних рекомендацій ведення цукрового діабету. Таким чином, призначення дапагліфлозину мало індикативний характер і визначалося метаболічними показаннями, а не «випадковим» розподілом, що потребувало використання методів статистичного балансування для мінімізації змішування за показаннями при оцінці віддалених серцево-судинних наслідків.

Для оцінки можливого впливу дапагліфлозину на віддалені серцево-судинні наслідки аналіз виконано в підгрупі пацієнтів із тяжким/критичним перебігом COVID-19 та наявним цукровим діабетом. Загальна чисельність цієї підгрупи становила 76 осіб: 32 пацієнти отримували дапагліфлозин після виписки, 44 – не отримували SGLT2-інгібітор. Частота будь-яких серцево-судинних ускладнень була нижчою у групі дапагліфлозину (15,6% проти 40,9%), аналогічно і для MACE (6,25% проти 11,36%). Водночас, з огляду на нерандомізований характер призначення та потенційний вплив супутніх факторів (вік, вихідний серцево-судинний ризик, тяжкість перебігу, маркери запалення/коагуляції та ступінь метаболічної декомпенсації), ці описові пропорції розглядалися лише як попередня характеристика. Для отримання більш об'єктивних оцінок асоціацій застосовано propensity score overlap weighting, що дозволяє оцінити ефект у популяції клінічного перекриття – серед пацієнтів із подібною ймовірністю отримати/не отримати іНЗКТГ-2. У модель схильності включали вік, стать, тяжкість (критичний/тяжкий перебіг), рівень D-димеру, CRP, NEWS2, показники глюкози, тобто параметри, які можуть впливати як на рішення про інтенсифікацію цукрознижувальної терапії, так і на кардіоваскулярний прогноз.

Після застосування overlap weighting асоціація між прийомом дапагліфлозину та клінічними наслідками виявилася спрямованою у бік зниження ризику як для

будь-яких серцево-судинних ускладнень, так і для MACE. Для будь-яких СС-ускладнень різниця ризиків становила  $RD = -0,458$  (95% ДІ  $-0,626 \dots -0,273$ ), що відповідає нижчому стандартизованому ризику у групі іНЗКТГ-2 у популяції перекриття. Для MACE різниця ризиків становила  $RD = -0,172$  (95% ДІ  $-0,318 \dots 0,038$ ), що може бути інтерпретовано як потенційне незначне зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів, яким після виписки рекомендовали дапагліфлозин (рис. 3.13). Разом із тим, необхідно чітко зафіксувати, що навіть за використання overlap weighting результати зберігають асоціативний характер, а також існує обмеження точності оцінок через відносно невелику чисельність аналізованої підгрупи ( $n=76$ ), що потребує обережної екстраполяції результатів.

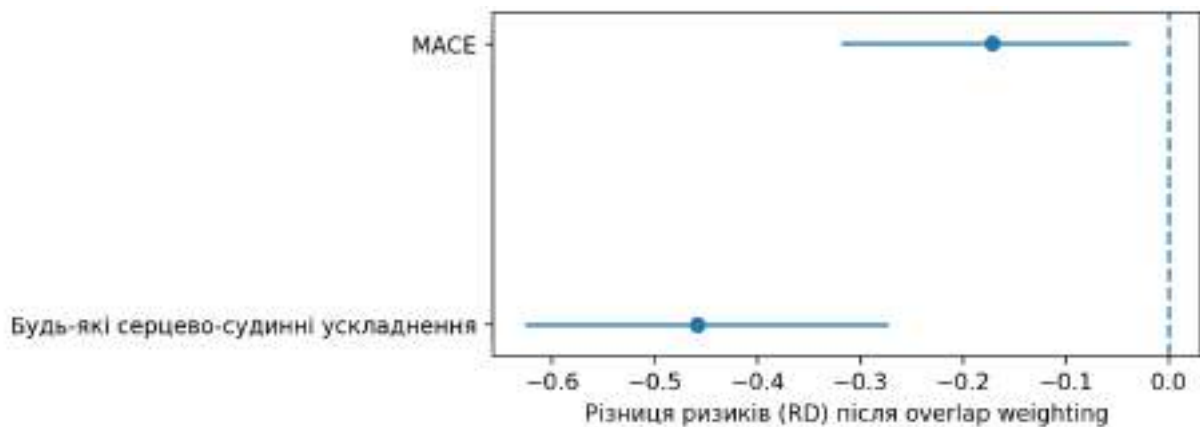


Рисунок 3.13. Різниця ризиків (RD) для віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом, які перенесли тяжкий/критичний перебіг COVID-19: порівняння групи з призначенням дапагліфлозину 10 мг після виписки (іНЗКТГ-2+) проти групи без іНЗКТГ-2 (іНЗКТГ-2-). Оцінки RD отримані методом propensity score overlap weighting; наведено 95% довірчі інтервали (бутстреп). Негативні значення RD відповідають нижчому ризику події в групі SGLT2+.

Такі результати можуть розглядатися як практично орієнтований аргумент на користь більш активної оптимізації цукрознижувальної терапії після виписки у пацієнтів із діабетом, особливо за відсутності адекватної компенсації на метформіні та за умови призначення ендокринологом відповідно до стандартів

лікування цукрового діабету, оскільки потенційні кардіопротективні ефекти SGLT2-інгібіторів можуть мати додаткову цінність у пост-COVID-періоді. Водночас, з урахуванням обмежень вибірки та спостережного дизайну, доцільним є підтвердження отриманих результатів у ширших популяціях і/або проспективних дослідженнях зі стандартизованою реєстрацією подій, що дозволить уточнити величину ефекту та його стабільність у різних ризикових підгрупах.

Загалом, аналіз постгоспітальних терапевтичних стратегій у пацієнтів після COVID-19 показав, що призначення лікування після виписки в реальній клінічній практиці було чітко ризик-орієнтованим і селективним, що зумовлювало необхідність застосування методів балансування для коректного порівняння груп. У межах скоригованого аналізу не встановлено впливу ні ривароксабану 10 мг, ні ацетилсаліцилової кислоти 75–100 мг на ризик сумарних серцево-судинних ускладнень, однак для НОАК простежувалася клінічно релевантна тенденція до зниження ризику МАСЕ. Водночас у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом (в анамнезі або вперше виявленим під час госпіталізації) призначення дапагліфлозину 10 мг асоціювалося зі зниженням ризику серцево-судинних ускладнень, що підкреслює потенціал метаболічно- та гемодинамічно-опосередкованої кардіопротекції в постгоспітальному періоді. Отримані результати підтримують доцільність імплементації ризик-стратифікованого підходу до ведення після виписки, але потребують підтвердження у ширших вибірках і/або проспективних дослідженнях зі стандартизованим фоллоу-апом та уніфікованою реєстрацією подій.

### **3.7. Біохімічні маркери ендотеліальної активації та системного запалення як відображення патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних подій після COVID-19.**

У межах загального проспективного дослідження серцево-судинних наслідків коронавірусної хвороби було реалізовано окремий лабораторний етап, метою якого стало поглиблене вивчення системного запалення та ендотеліальної дисфункції як ключових патофізіологічних механізмів формування серцево-

судинних порушень у пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією. Необхідність виділення цього етапу була зумовлена обмеженими можливостями рутинних клінічних показників щодо відображення субклінічних процесів, які можуть зберігатися після гострої фази COVID-19 та сприяти підвищенню довгострокового серцево-судинного ризику.

Формування спеціальної клінічної підвибірки дозволило здійснити цілеспрямоване порівняння біохімічних маркерів у різних клінічних сценаріях – при активному перебігу COVID-19, гострій цереброваскулярній події на тлі або за відсутності перенесеної коронавірусної хвороби, а також у групі умовно здорових осіб. Такий дизайн забезпечив можливість більш глибокого аналізу взаємозв'язку між системною запальною відповіддю, ендотеліальною активацією та серцево-судинними ураженнями. Для оцінки зазначених процесів було обрано ICAM-1, що є маркером процесів ендотеліальної дисфункції та hsCRP як індикатор системного запалення.

Статистичний аналіз рівнів ICAM-1 виявила суттєві міжгрупові відмінності. У групі умовно здорових осіб середній рівень становив  $185,0 \pm 103,2$  пг/мл при медіані 176,9 пг/мл. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом без підтвердженого анамнезу COVID-19 (SC-) концентрації ICAM-1 були вищими та становили  $286,8 \pm 106,3$  пг/мл, медіана – 282,6 пг/мл. Водночас у хворих з ішемічним інсультом та перенесеною протягом попередніх 12 місяців SARS-CoV-2-інфекцією (SC+) рівні ICAM-1 були суттєво вищими –  $461,7 \pm 125,6$  пг/мл, медіана 433,3 пг/мл. Найвищі значення цього маркера визначалися у пацієнтів з активною COVID-19-асоційованою пневмонією (PC+), де середній рівень становив  $571,1 \pm 104,1$  пг/мл, медіана – 586,8 пг/мл. Візуалізація розподілу показників підтверджує чітку динаміку зростання ICAM-1 за градієнтом між групами від контрольної до групи з активною пневмонією (рис. 3.14).

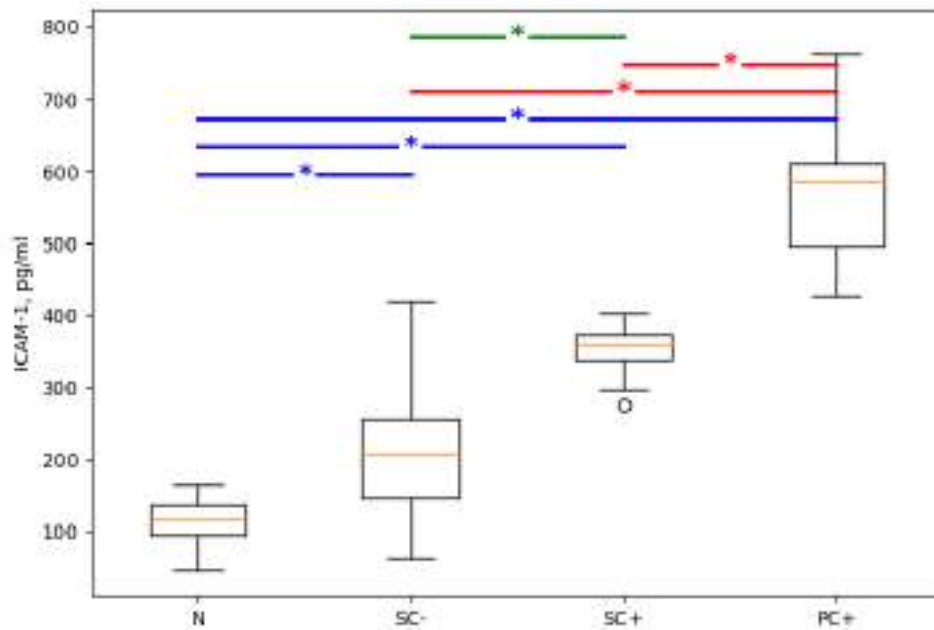


Рисунок 3.14. Рівні ICAM-1 у досліджуваних групах.

Примітка. N – умовно здорові особи (контрольна група); SC– – пацієнти з гострим ішемічним інсультом без підтвердженого епізоду SARS-CoV-2-інфекції в анамнезі; SC+ – пацієнти з гострим ішемічним інсультом та документованою SARS-CoV-2-інфекцією впродовж останніх 12 місяців; PC+ – пацієнти з активною COVID-19-асоційованою пневмонією. Лініями з позначкою \* відображено статистично значущі парні відмінності ( $p < 0,05$ ). Синім кольором позначено порівняння з контрольною групою, червоним – порівняння з групою активної COVID-19-асоційованої пневмонії, зеленим – порівняння між інсультними групами з наявністю та відсутністю SARS-CoV-2-інфекції в анамнезі.

Непараметричний аналіз за критерієм Краскела-Уолліса підтвердив наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей для ICAM-1 ( $H = 32,8$ ;  $p < 0,001$ ). Подальший аналіз парних порівнянь показав, що рівні ICAM-1 у пацієнтів з інсультом після COVID-19 (SC+) були достовірно вищими порівняно з пацієнтами з інсультом без COVID-19 (SC-), а також порівняно з контрольною групою. Крім того, у пацієнтів з активною COVID-19-асоційованою пневмонією значення достовірно перевищували показники всіх інших груп, що свідчить про максимальну ендотеліальну активацію при гострому перебігу коронавірусної хвороби.

Аналіз рівнів hsCRP також продемонстрував статистично значущі міжгрупові відмінності (рис. 3.15). У контрольній групі середній рівень hsCRP становив  $3,81 \pm 4,62$  мг/л при медіані 1,63 мг/л. У пацієнтів з ішемічним інсультом без COVID-19 середній рівень hsCRP зростав до  $5,70 \pm 1,86$  мг/л (медіана 5,65 мг/л), тоді як у групі SC+ він досягав  $10,74 \pm 3,35$  мг/л при медіані 10,81 мг/л. Максимальні значення hsCRP зафіксовано у пацієнтів з активною COVID-19-асоційованою пневмонією –  $14,12 \pm 4,80$  мг/л, медіана 12,52 мг/л.

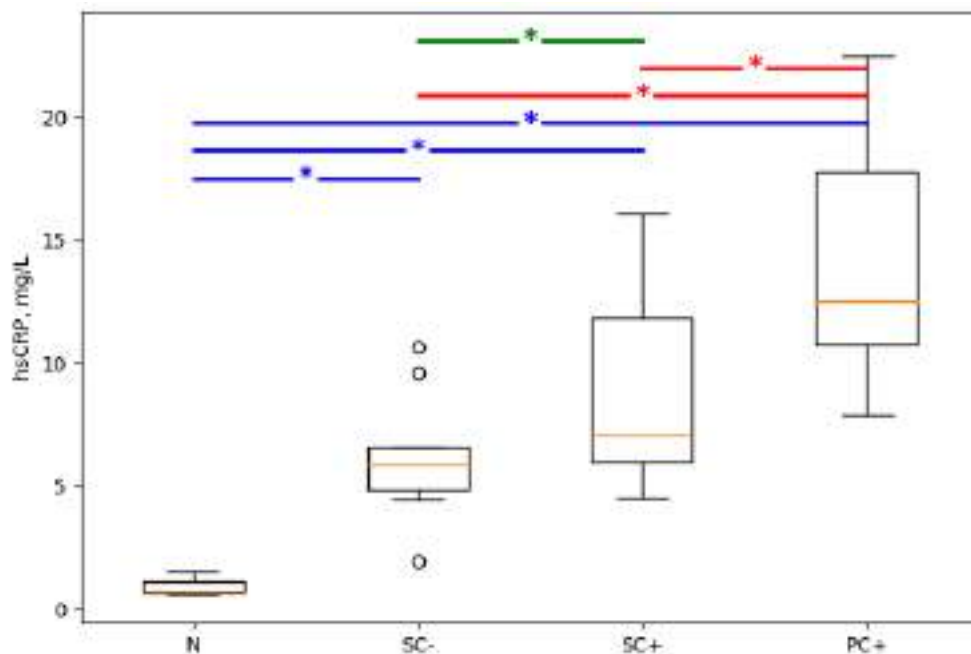


Рисунок 3.15. Рівні hsCRP у досліджуваних групах.

Примітка. N – умовно здорові особи (контрольна група); SC– – пацієнти з гострим ішемічним інсультом без підтвердженого епізоду SARS-CoV-2-інфекції в анамнезі; SC+ – пацієнти з гострим ішемічним інсультом та документованою SARS-CoV-2-інфекцією впродовж останніх 12 місяців; PC+ – пацієнти з активною COVID-19-асоційованою пневмонією. Лініями з позначкою \* відображено статистично значущі парні відмінності ( $p < 0,05$ ). Синім кольором позначено порівняння з контрольною групою, червоним – порівняння з групою активної COVID-19-асоційованої пневмонії, зеленим – порівняння між інсультними групами з наявністю та відсутністю SARS-CoV-2-інфекції в анамнезі.

За результатами критерію Краскела-Уолліса рівні hsCRP також достовірно відрізнялися між групами ( $N = 29,8$ ;  $p < 0,001$ ). Парні порівняння засвідчили, що концентрації hsCRP у пацієнтів з інсультом після COVID-19 були значуще вищими порівняно з пацієнтами без COVID-19 та з контрольною групою, а найвищі показники спостерігалися у пацієнтів з активним перебігом COVID-19.

З метою оцінки взаємозв'язку між ендотеліальною активацією та системним запаленням у межах лабораторного етапу дослідження було проведено кореляційний аналіз між рівнями молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) та високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP). З огляду на відмінний від нормального розподіл показників для аналізу було використано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Аналіз виконували у загальній підвбірці пацієнтів незалежно від клінічної групи.

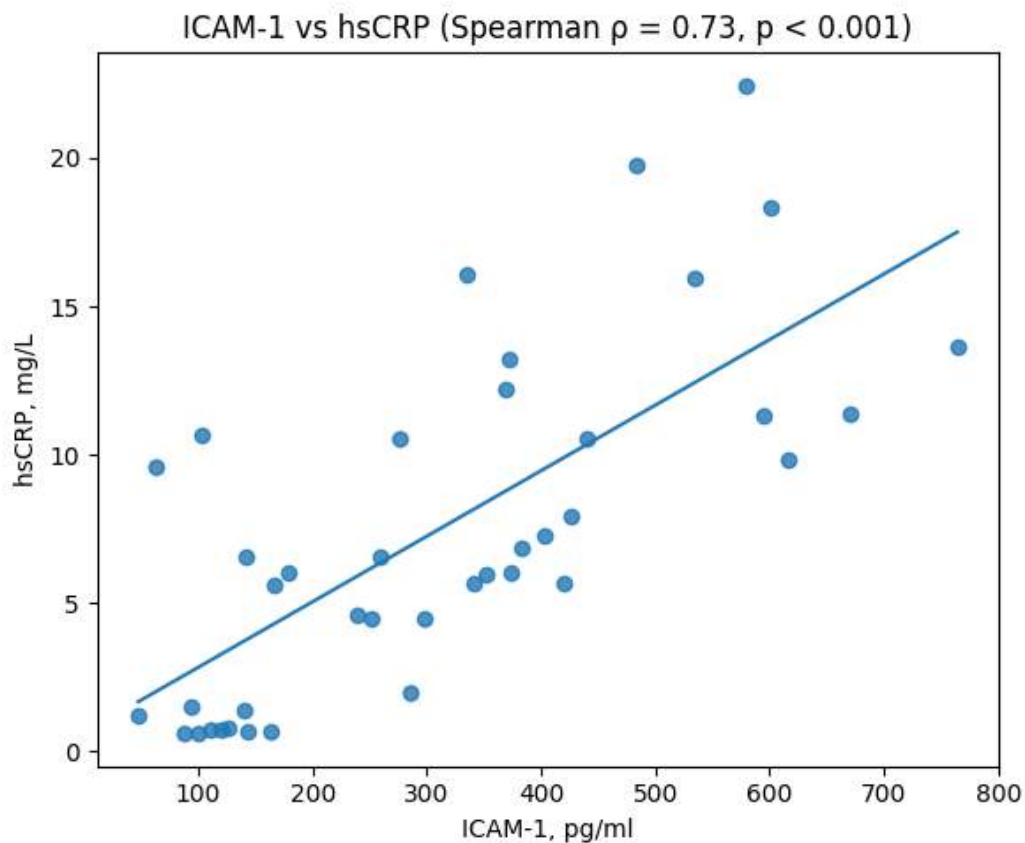


Рисунок 3.16. Кореляція між рівнями ICAM-1 та hsCRP у загальній підвбірці.

За результатами кореляційного аналізу виявлено сильний позитивний статистично значущий зв'язок між рівнями ICAM-1 та hsCRP ( $\rho = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ). Це свідчить про тісну асоціацію між процесами ендотеліальної активації та системної запальної відповіді у досліджуваній популяції. Візуалізація результатів у вигляді діаграми розсіювання з нанесеною лінією тенденції демонструє чіткий напрямок зростання hsCRP із підвищенням концентрації ICAM-1 (рис. 3.16).

Таким чином, аналіз біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення виявив, що перенесена SARS-CoV-2-інфекція асоціюється з довготривалими патофізіологічними процесами. Зокрема, суттєве підвищення рівнів маркерів ICAM-1 та hsCRP у пацієнтів після COVID-19 порівняно з умовно здоровими особами та пацієнтами без COVID-19 в анамнезі підтверджує, що коронавірусна хвороба не обмежується лише патологічними змінами на рівні дихально системи, зокрема легень, а формує системний каскад реакцій, що може бути пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень у постковідний період. Патофізіологічні механізми цієї активності включають циркуляцію прозапальних цитокінів та активацію ендотелію, що відбувається внаслідок вірус-індукованої імунної відповіді та пов'язано з дисбалансом між анти- і провазоактивними факторами судинної стінки. Такі уявлення погоджуються з сучасними оглядами про роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі COVID-19 і її зв'язок з тромбоемболічними та серцево-судинними ускладненнями [63,171].

Сильна позитивна кореляція між ICAM-1 та hsCRP, що була показана в загальній підвбірці, відображає взаємодію між системним запаленням і порушенням ендотеліальної функції як інтегральною частиною патогенетичного континууму COVID-19. Прозапальні маркери, включно з CRP, IL-6, дослідженими в попередніх розділах, не лише слугують індикаторами системної реакції на інфекцію, але й можуть безпосередньо впливати на стан ендотеліальних клітин, сприяючи підвищеній коагуляції та атерогенезу. Докази щодо участі цих механізмів були висвітлені в систематичних оглядах, які показують, що підвищення маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції часто

спостерігається у пацієнтів з важким і тривалим COVID-19 та корелює з погіршенням клінічного прогнозу [171,244].

Узагальнюючи, результати цього етапу дослідження підкреслюють, що оцінка біомаркерів ендотеліальної активації разом із показниками системного запалення є важливим доповненням до традиційних клінічних критеріїв оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів після SARS-CoV-2-інфекції. Саме поєднання цих маркерів може допомогти ідентифікувати осіб із високим ризиком подальших серцево-судинних подій у постковідний період, що має важливі практичні наслідки для медичного моніторингу та вторинної профілактики. Ці висновки узгоджуються з попередніми спостереженнями інших дослідників щодо тривалих серцево-судинних наслідків COVID-19 [245].

**Резюме.** Результати даного етапу досліджень засвідчують, що віддалені серцево-судинні наслідки після перенесеної коронавірусної хвороби є поширеним клінічним явищем і формуються у значній частині пацієнтів упродовж 18 місяців спостереження. Виявлена структура ускладнень охоплює як великі несприятливі серцево-судинні події (MACE), так і менш тяжкі, але клінічно значущі порушення, що вказує на багатокомпонентний характер постковідного ураження серцево-судинної системи. Подібний спектр віддалених наслідків описаний у великих популяційних дослідженнях, які продемонстрували підвищений ризик серцево-судинних подій після COVID-19 навіть у осіб без встановлених серцево-судинних захворювань до інфекції.

Аналіз часової динаміки показав, що найбільша кількість серцево-судинних подій припадає на перший рік після виписки, з особливою концентрацією впродовж перших 6 місяців. Це дозволяє розглядати ранній післяковідний період як критичний етап реалізації серцево-судинного ризику, що має практичне значення для планування клінічного нагляду та профілактичних заходів. Водночас зниження інтенсивності подій у пізнішому періоді свідчить про поступову модифікацію ризику з часом, а не про його повну елімінацію.

Порівняльний аналіз перебігу гострої фази COVID-19 показав, що віддалені серцево-судинні наслідки асоціюються насамперед із загальним фенотипом тяжкості захворювання, який включає гіпоксемію, критичний перебіг та виражену системну запальну і коагуляційну активацію. Підвищені рівні маркерів запалення та тромбоутворення в гострому періоді можуть відображати ті патофізіологічні процеси, які зберігаються або трансформуються після клінічного одужання і потенційно беруть участь у формуванні пізніх серцево-судинних ускладнень.

Результати аналізу предикторів свідчать, що маркери системного запалення, коагуляційної дисфункції та імунної відповіді мають прогностичну цінність щодо віддалених серцево-судинних подій. Водночас їх ефективність як ізольованих інструментів прогнозування є обмеженою, а кращі показники досягаються при комбінуванні кількох взаємопов'язаних параметрів. Це підкреслює складність патогенезу постковідних серцево-судинних уражень і необхідність мультифакторного підходу до оцінки ризику.

Оцінка шкали SCORE2 показала, що вона відображає фоновий серцево-судинний ризик, однак її прогностична здатність у короткостроковому пост-COVID контексті є помірною. Частина серцево-судинних подій виникала у пацієнтів, які за традиційними критеріями не належали до груп високого ризику, що свідчить про додатковий внесок інфекційно-асоційованих механізмів, не врахованих у класичних моделях.

Порівняння клінічних сценаріїв і додаткове лабораторне дослідження показало, що після SARS-CoV-2 зберігається підвищена ендотеліальна активація, яка найбільш виражена при активному перебігу інфекції та помітна у пацієнтів із цереброваскулярними подіями на тлі перенесеного COVID-19. Виявлений паралельний характер змін ендотеліального маркера та високочутливого CRP свідчить про функціональний “зв’язок” між ендотеліальною дисфункцією і системним запаленням як спільним патогенетичним континуумом, релевантним до кардіоваскулярних ускладнень. Це обґрунтовує доцільність розглядати маркери ендотеліальної активації як перспективне доповнення до вже використаних

моделей стратифікації ризику з подальшою валідацією в більших проспективних вибірках.

Таким чином, результати розділу дозволяють стверджувати, що вже ідентифіковані клінічні та лабораторні предиктори є важливими для розуміння механізмів формування віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19, однак їх прогностичні можливості не є вичерпними. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого пошуку та інтеграції додаткових методів оцінки ризику, зокрема таких, що відображають ендотеліальну дисфункцію, тривале запалення та інші патофізіологічні ланки постковідного стану, як доповнення до вже наявних підходів.

Матеріали розділу 3 висвітлено в наукових працях [246-248].

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА ТА КЛІНІЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ МОДЕЛІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ДЛЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ COVID-19

#### **4.1. Обґрунтування вибору нейромережевого підходу та побудова архітектури згорткової моделі прогнозування серцево-судинних подій після COVID-19.**

Попередні результати засвідчили, що традиційні підходи до стратифікації ризику у сформованій когорті відображає лише частину загальної варіабельності прогнозу та має обмеження в постінфекційному горизонті спостереження, де суттєву роль відіграють механізми гострого ушкодження, системного запалення й тромботичних зрушень. Це створило підстави для побудови моделі, здатної інтегрувати більшу кількість різномірних клініко-лабораторних ознак і відтворювати не лише прямі, а й складні взаємодії між ними, тобто розпізнавати цілісні патофізіологічні «профілі» пацієнта, асоційовані з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. З цією метою було застосовано підхід глибинного навчання на основі згорткової нейронної мережі (convolutional neural network, CNN), адаптованої до табличних медичних даних. Важливо підкреслити, що згортковій мережі цінні не лише в задачах зображень: їхня сильна сторона – здатність автоматично виявляти повторювані комбінації ознак у впорядкованих даних, тобто «навчатися» знаходити типові поєднання показників, які разом формують ризиковий сигнал. У клінічній інтерпретації це близько до принципу, за яким лікар оцінює не ізольоване значення одного аналізу, а узгодженість кількох параметрів (наприклад, одночасну наявність ознак запалення і коагуляційної активації, зміни функції нирок і гемодинамічні зрушення) та їхню сумісність із певним патогенетичним сценарієм.

Ключовим методологічним кроком, який зробив можливим застосування одновірної згортки до табличних клінічних даних, стало формування впорядкованої послідовності ознак. Використано алгоритм «розумного

сортування»: усі предиктори ранжували за силою їх статистичного зв'язку з бінарною кінцевою точкою (за абсолютним значенням кореляції з результатом), після чого подавали в мережу саме в цьому порядку. Таким чином створювався своєрідний «сигнальний профіль» пацієнта, у якому показники з вищою прогностичною вагою концентрувалися на початку, а сусідні позиції частіше представляли споріднені за значущістю фрагменти ризику. Це не змінює суті даних, але додає структурованість, завдяки якій згорткові фільтри можуть ефективніше виявляти локальні поєднання показників, що відповідають цілісній патофізіологічній картині, а не випадковій сумі незалежних змінних. Така побудова особливо доречна в пост-COVID контексті, де ризик часто реалізується як результат взаємодії кількох осей ушкодження (запалення, коагуляція, ендотеліальна дисфункція, органна дисфункція), і саме комбінації маркерів можуть бути чутливішими за одиничні значення.

Архітектуру моделі було обрано як гібридну «широку й глибоку» систему з механізмом уваги типу «стиснення-збудження». Концепція «широкої» та «глибокої» частин має прямий клінічний сенс: «широка» гілка відповідає за надійне відображення простіших, майже лінійних залежностей між рівнем ознак і ризиком (тобто формує стабільний «базовий ризик»), тоді як «глибока» гілка призначена для виявлення складних, нелінійних взаємодій між показниками (тобто формує «патерновий ризик», що виникає з конфігурацій ознак). Така конструкція зменшує ризик двох небажаних крайнощів: з одного боку, недообліку важливих нелінійних взаємодій при надмірно простій моделі, а з іншого – втрати стабільності й перенавчання при використанні лише глибокої мережі без «лінійного опертя». Вхід моделі задавався як тензор розміру «кількість ознак  $\times$  1», тобто для кожного пацієнта формувалася одновимірний профіль із послідовно розташованих стандартизованих показників.

«Широка» гілка починалася зі сплюснення цього профілю у вектор та проходила через один повнозв'язний шар із 16 нейронами з лінійною функцією перетворення. Лінійний характер цієї частини – принциповий: він потрібен не для «ускладнення» зв'язків, а для збереження сумарної інформації про загальний

рівень відхилення показників. Після цього застосовано пакетну нормалізацію, що зменшує коливання внутрішніх сигналів під час навчання і підвищує відтворюваність оптимізації. «Глибока» гілка реалізована двома послідовними згортковими блоками. Перший блок містив одномірну згортку з 32 фільтрами та розміром ядра 5; клінічно це відповідає аналізу коротких «фрагментів» із п'яти сусідніх ознак і пошуку повторюваних поєднань, які асоційовані з подією. Після згортки виконувалася пакетна нормалізація та застосовувалася сучасна нелінійна функція активації swish (назва є технічним терміном і подається як усталене позначення), яка забезпечує більш плавне перетворення сигналу та підтримує стабільний «потік» градієнтів у глибших шарах порівняно з деякими класичними активаціями. Далі інтегровано механізм уваги «стиснення-збудження», який працює як адаптивний «перерозподіл ваг» між внутрішніми картами ознак: спочатку виконується глобальне усереднення по всій довжині профілю (тобто отримується узагальнений опис кожної карти), після чого два послідовні повнозв'язні перетворення формують коефіцієнти важливості та множинно масштабується вихід згортки. Перший із цих двох внутрішніх шарів має кількість нейронів, зменшену у 8 разів від числа фільтрів (у даному блоці це  $32/8=4$  нейрони) і використовує нелінійність типу Rectified Linear Unit (ReLU), а другий має 32 нейрони та сигмоїдну функцію активації, що обмежує коефіцієнти в діапазоні 0-1. У медичній інтерпретації це означає, що мережа здатна «підсилити» саме ті внутрішні ознаки, які в конкретній конфігурації даних несуть найбільший прогностичний сигнал, і пригнітити менш інформативні, тобто фокусуватися на релевантних комбінаціях показників. Після механізму уваги застосовано максимальне об'єднання з кроком 2 для узагальнення та зменшення розмірності, а також відсів із імовірністю 0,5 як ключовий захист від перенавчання у вибірці медичного типу. Другий згортковий блок побудовано аналогічно, але з 64 фільтрами (тобто з більшою «місткістю» для опису складніших латентних профілів), тим самим розміром ядра 5, пакетною нормалізацією та swish-активацією, після чого знову застосовано блок «стиснення-збудження» з внутрішньою редукцією  $64/8=8$  нейронів у першому внутрішньому шарі та 64

нейронами у другому. Завершення глибокої гілки виконувалося глобальним усереднювальним об'єднанням, яке перетворює послідовність у компактний вектор і знижує ризик перенавчання порівняно зі сплюсненням усіх позицій. На етапі інтеграції обидві «гілки» об'єднувалися конкатенацією та передавалися на узагальнювальний повнозв'язний шар із 64 нейронами зі swish-активацією, після якого повторно застосовувався відсів 0,5. Вихідний шар складався з одного нейрона із сигмоїдною функцією, що забезпечує ймовірнісну інтерпретацію результату – прогноз у діапазоні 0-1 як індивідуальної ймовірності настання серцево-судинної події. Для контролю складності моделі до згорткових і ключових повнозв'язних шарів застосовано L2-регуляризацію з коефіцієнтом 0,01 (штраф за надмірно великі ваги), що разом із відсівом формує багаторівневий бар'єр проти перенавчання; така стратегія є особливо важливою для клінічних даних, де предиктори часто корельовані, а число подій зазвичай менше за число спостережень без подій. Оптимізацію параметрів моделі налаштовано алгоритмом Adam зі швидкістю навчання 0,001, а функцію втрат обрано як бінарну перехресну ентропію; як ключовий показник контролю якості використано площу під ROC-кривою, що відповідає прийнятому в роботі підходу до оцінювання дискримінації прогностичних моделей.

Для наочного уявлення структури моделі доцільно додати схематичне зображення обчислювального потоку (Додаток А, рис. А.3.); у текстовому вигляді логіку архітектури можна подати так: «Вхід (профіль ознак  $n \times 1$ ) → гілка 1: сплюснення → 16 нейронів (лінійне перетворення) → нормалізація; паралельно гілка 2: згортка 32 (ядро 5) → нормалізація → swish → увага “стиснення-збудження” (4→32) → максимальне об'єднання 2 → відсів 0,5 → згортка 64 (ядро 5) → нормалізація → swish → увага “стиснення-збудження” (8→64) → глобальне усереднення; далі злиття гілок → 64 нейрони (swish) → відсів 0,5 → вихід 1 нейрон (сигмоїда, ймовірність події)». Така схема підкреслює, що фінальне рішення є узгодженим результатом двох компонент: стабільної «лінійної» оцінки загального профілю та «патернової» оцінки, що формується на основі поєднань показників із механізмом уваги. Вибір саме двох згорткових блоків і помірної кількості фільтрів

(32 і 64) був практично обґрунтований необхідністю забезпечити достатню представницьку здатність для виявлення нелінійних взаємодій без надмірного зростання числа параметрів, що є критичним в умовах клінічної вибірки; додатково такий дизайн добре узгоджується з «гібридною» логікою моделі, де частина залежностей береться на себе лінійним шляхом, а згортова частина зосереджується на складніших комбінаціях. У підсумку сформовано прогностичну систему, яка поєднує імовірнісний вихід, клінічно змістовну інтерпретацію типів сигналу (прямі залежності та комбінації ознак) і вбудовані механізми контролю перенавчання. Наступним логічним кроком є детальний опис того, як саме було підготовлено набір даних для такої архітектури, як організовано поділ на навчальну і тестову частини зі збереженням пропорцій подій, яким чином враховано дисбаланс класів, а також як налаштовано процедуру навчання з ранньою зупинкою та відбором найкращого стану мережі за валідаційними показниками.

#### **4.2. Підготовка клініко-лабораторного набору даних і протокол навчання моделі штучного інтелекту.**

Набір даних для побудови прогностичної моделі сформовано у вигляді таблиці клініко-лабораторних показників, що охоплювала 317 спостережень і 41 змінну. Цільову змінну визначено як бінарний індикатор настання серцево-судинної події (CVD\_Outcome\_Binary), де «1» відповідало наявності події, а «0» – її відсутності; частка подій у вибірці становила 38,8% (123/317), що відображає помірний дисбаланс класів і потребує коректного врахування під час навчання моделі, аби уникнути зміщення прогнозів у бік більш поширеного класу. Первинна структура даних включала як базові демографічні характеристики (вік, стать), клінічні шкали та показники тяжкості (зокрема SCORE2, NEWS 2, категорія тяжкості), показники гемодинаміки при надходженні (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, сатурація, температура), а також лабораторні маркери системного запалення і коагуляційних зрушень (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, D-димер, фібриноген, протромбіновий час,

активований частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення), показники загального аналізу крові (лейкоцити, гемоглобін, тромбоцити, нейтрофіли, лімфоцити, індекс нейтрофіли/лімфоцити), метаболічні та біохімічні параметри (глюкоза, загальний холестерин, білірубін, трансамінази), а також маркери функції нирок (сечовина, креатинін). Вихідні дані перед початком моделювання підлягали процедурі «очищення» з позицій методології прогнозування: з набору було вилучено змінні, які могли прямо або опосередковано відобразити настання події постфактум чи містити інформацію, недоступну на момент прогнозу, і тим самим створювати витік цільової інформації. Зокрема, усунуто агреговані показники серцево-судинних ускладнень та їх типізацію ('Total\_CV\_Complications', 'CV\_Complication\_Type', 'MACE'), змінну «місяць події» ('Month of CV event'), а також підтип комбінованої кінцевої точки ('MACE\_Subtype'), оскільки такі поля не є незалежними предикторами, а описують сам результат або його деталізацію. Після вилучення перелічених змінних у моделі залишилося 36 предикторів, що використовувалися як вхідний простір ознак (додаток А, рис. А.4.). Контроль пропусків показав, що єдиною змінною з системними пропущеними значеннями була «місяць події», яка закономірно відсутня у пацієнтів без події; з огляду на її вилучення, решта ознак не містили пропусків, а отже ризик викривлення розподілів через імпутацію був мінімальним. У загальному протоколі попередньої обробки для числових показників передбачалося заповнення поодиноких пропусків середнім значенням відповідної ознаки, що дозволяє зберігати обсяг вибірки та запобігати втраті пацієнтів при аналізі; при цьому слід підкреслити, що в даному масиві після усунення змінних, пов'язаних із подією, потреба в імпутації фактично не впливала на кінцеву структуру навчання, оскільки пропусків у залишених предикторах не виявлено.

Наступним обов'язковим етапом стала стандартизація всіх кількісних предикторів (центрування навколо нуля та нормування на одиничне стандартне відхилення), що забезпечує коректність градієнтної оптимізації: без приведення до єдиного масштабу ознаки з великими числовими діапазонами (наприклад, окремі

показники гемостазу чи біохімії) можуть непропорційно домінувати у формуванні градієнтів і погіршувати збіжність навчання. Після стандартизації кожне спостереження було перетворено у формат, сумісний із одномірною згортковою нейронною мережею: вектор ознак довжиною  $n\_features$  розглядався як одновимірна послідовність із одним каналом, тобто матриця розмірності  $(n\_features \times 1)$  для кожного пацієнта. Для підвищення «структурованості» такого представлення застосовано алгоритм «розумного сортування» ознак: предиктори впорядковувалися за спаданням абсолютного значення кореляції з цільовою змінною в межах навчального масиву. Практичний сенс цього кроку полягає у формуванні стабільного порядку ознак, у якому на початку послідовності розташовуються показники з вищою асоціацією з подією, а отже згорткові ядра, що аналізують короткі «вікна» сусідніх елементів, мають вищу ймовірність виявляти інформативні комбінації клініко-лабораторних параметрів. У даному наборі ознак найвищі за абсолютною кореляцією позиції посідали маркери системного запалення та гемостазу, а також інтегральні шкали ризику та тяжкості (зокрема інтерлейкін-6, фібриноген, D-димер, C-реактивний білок, SCORE2, індекс нейтрофіли/лімфоцити), що узгоджується з патофізіологічною логікою постінфекційних серцево-судинних ускладнень; водночас на цьому етапі такі зв'язки розглядалися виключно як інструмент впорядкування входу, а не як підстава для причинно-наслідкових висновків. Для об'єктивної оцінки узагальнювальної здатності моделі дані було розподілено на навчальну та тестову підвибірki у співвідношенні 80% до 20% із використанням стратифікації за цільовим класом, що гарантувало збереження пропорції подій у кожній частині; у підсумку навчальна підвибірka містила 253 спостереження, тестова – 64 спостереження, при цьому частка подій у тестовій частині залишалася порівнюваною з загальною (25/64). Додатково дисбаланс класів було враховано через вагові коефіцієнти класів у функції втрат: для негативного класу застосовано вагу 0,816, для позитивного – 1,291, що підсилює «вартість» помилки для класу подій і зменшує ризик того, що модель оптимізуватиметься переважно під правильну класифікацію пацієнтів без події. Навчання мережі виконували методом

міні-пакетів із розміром пакету 16 та максимальною кількістю 200 епох, використовуючи оптимізатор Adam зі швидкістю навчання 0,001 і функцію втрат бінарної перехресної ентропії; як ключову метрику контролю обрано площу під ROC-кривою, оскільки вона відображає здатність моделі ранжувати пацієнтів за ризиком незалежно від конкретного порога рішення. Для зниження ймовірності перенавчання та автоматичного вибору оптимального стану моделі застосовано ранню зупинку: якщо протягом 30 послідовних епох не відбувалося покращення валідаційного значення площі під ROC-кривою, навчання припиняли, а ваги моделі поверталися до найкращого досягнутого стану. Така організація підготовки даних і навчання забезпечує відтворюваний, методологічно коректний перехід від сирого клінічного набору показників до стандартизованого входу нейронної мережі та створює передумови для наступного етапу – детального аналізу процесу навчання, вибору робочих порогів класифікації та представлення результатів моделі через комплекс показників якості і графічні матеріали.

Таким чином, після вилучення змінних із ризиком витоку цільової інформації, уніфікації обробки пропусків, стандартизації всіх кількісних показників та формування впорядкованого вхідного профілю за принципом «розумного сортування», було отримано відтворюваний набір даних, придатний для навчання одомірної згорткової мережі з двопотоковою архітектурою. Стратифікований поділ на навчальну і тестову частини та використання ваг класів забезпечили методологічно коректні умови для оцінки узагальнювальної здатності моделі й мінімізували ризик систематичного зміщення результатів через дисбаланс подій. Застосування ранньої зупинки за валідаційною площею під ROC-кривою дозволило стандартизувати момент завершення навчання та зафіксувати стан мережі з найкращими узагальнювальними характеристиками. У такому форматі підготовлений масив даних і процедура навчання створюють необхідну основу для наступного етапу – кількісного представлення результатів роботи моделі, аналізу кривих навчання, визначення оптимального порогу класифікації та комплексної оцінки ефективності за дискримінаційними та операційними показниками, що і становить зміст наступної частини розділу.

### **4.3. Результати навчання згорткової нейронної мережі та оцінка прогностичної ефективності.**

Отримані результати роботи моделі слід інтерпретувати як кількісну оцінку того, наскільки добре нейронна мережа здатна відрізнити пацієнтів, у яких протягом спостереження розвинулася серцево-судинна подія, від пацієнтів без події, спираючись лише на сукупність клініко-лабораторних показників, доступних на момент формування прогнозу. Оскільки вихід моделі є не «так/ні», а ймовірність (від 0 до 1), первинне завдання оцінювання полягало в перевірці дискримінаційної здатності, тобто здатності коректно ранжувати пацієнтів за ризиком.

Саме з цією метою побудовано ROC-криву (Рис. 4.3), яка відображає, як змінюється співвідношення між чутливістю (часткою правильно виявлених подій) та часткою хибнопозитивних рішень при поступовому зміні порога, за яким модель «вирішує», що ризик високий. Площа під ROC-кривою (ROC-AUC) становила 0,9221, що означає: якщо випадково обрати одного пацієнта з подією та одного без події, то з імовірністю приблизно 92% модель надасть вищий ризиковий бал саме пацієнтові з подією. Для клінічної практики це важливо, бо вказує на високу здатність моделі виконувати стратифікацію ризику, тобто впорядковувати пацієнтів від нижчого до вищого ризику, незалежно від того, який саме поріг буде обраний як робочий. Разом із тим, у клінічній роботі модель повинна приводити до конкретного рішення: кого віднести до групи підвищеного ризику, а кого – ні. Це рішення завжди пов'язане з вибором порога ймовірності. У медичних задачах вибір порога не є суто математичною дією, він відображає клінічний пріоритет: що в конкретній ситуації «дорожче» – пропустити подію (хибнонегативний результат) чи помилково позначити пацієнта як високоризикового (хибнопозитивний результат).

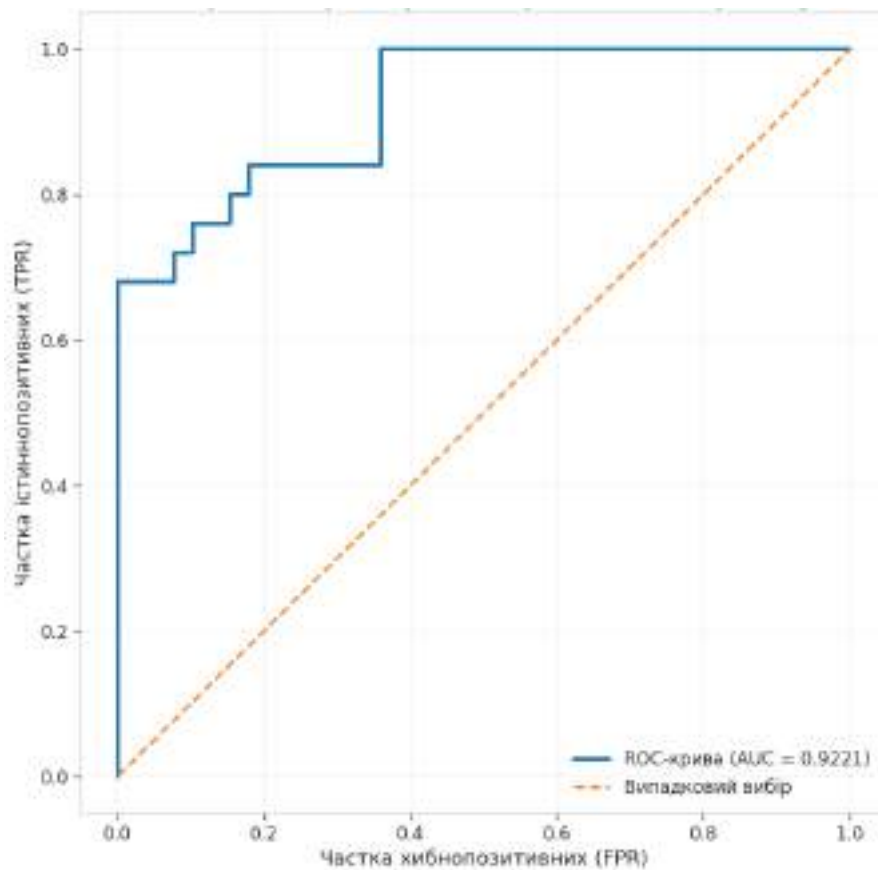


Рисунок 4.1. ROC-крива роботи згорткової нейронної мережі на тестовій вибірці (з відображенням площі під кривою AUC).

Щоб зробити цей вибір обґрунтовано, використовували криву «точність-повнота», яка більш наочно для умов дисбалансу показує дві критичні для клініки величини. Перша – точність позитивного прогнозу, яка відображає яка кількість серед пацієнтів, яких модель віднесла до високого ризику, реально має подію. Друга – повнота (чутливість), яка відображає яку частину всіх подій модель реально здатна виявити.

Результати цього аналізу відображено у формі кривої «точність-повнота» на рисунку 4.2.

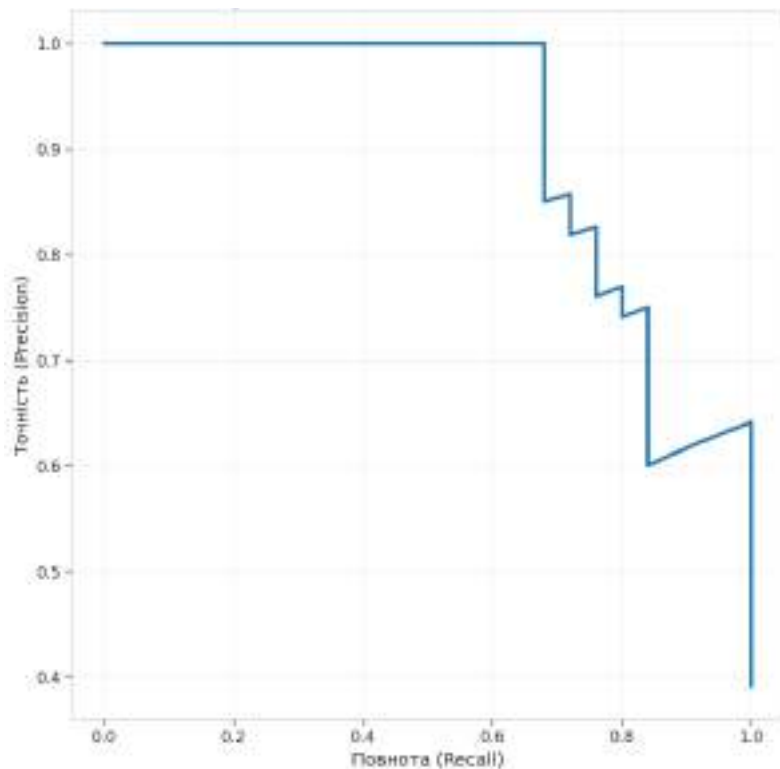


Рисунок 4.2. Крива «точність-повнота» (precision-recall) для оцінки якості позитивних прогнозів моделі в умовах дисбалансу класів.

На основі цієї кривої розраховували F1-міру – інтегральний показник, що балансує точність позитивного прогнозу та повноту, і визначали поріг, за якого F1 є максимальним, що відображено на рисунку 4.3. Оптимальний поріг становив 0,7956, тобто модель формувала позитивне рішення лише тоді, коли прогнозована ймовірність події була досить високою. Клінічно це означає «строгий» критерій: до групи високого ризику потрапляють лише ті пацієнти, щодо яких модель має високу впевненість, що мінімізує кількість хибнопозитивних рішень і зменшує ризик необґрунтованої інтенсифікації нагляду. Водночас такий підхід неминуче супроводжується помірним зниженням чутливості, тобто частина пацієнтів із подією може не бути ідентифікована на цьому порозі, що слід враховувати при виборі клінічної стратегії (скринінгова vs пріоритизаційна). За цього порога отримано такі показники: загальна точність класифікації 0,8750, чутливість 0,6800, специфічність 1,0000, точність позитивного прогнозу 1,0000, F1-міра 0,8095. Практично це робить модель придатною передусім для відбору когорти «дуже високого ризику» з максимальною достовірністю позитивного прогнозу та

раціонального спрямування ресурсів на пацієнтів, які найбільше потребують поглибленого обстеження і частішого диспансерного спостереження.

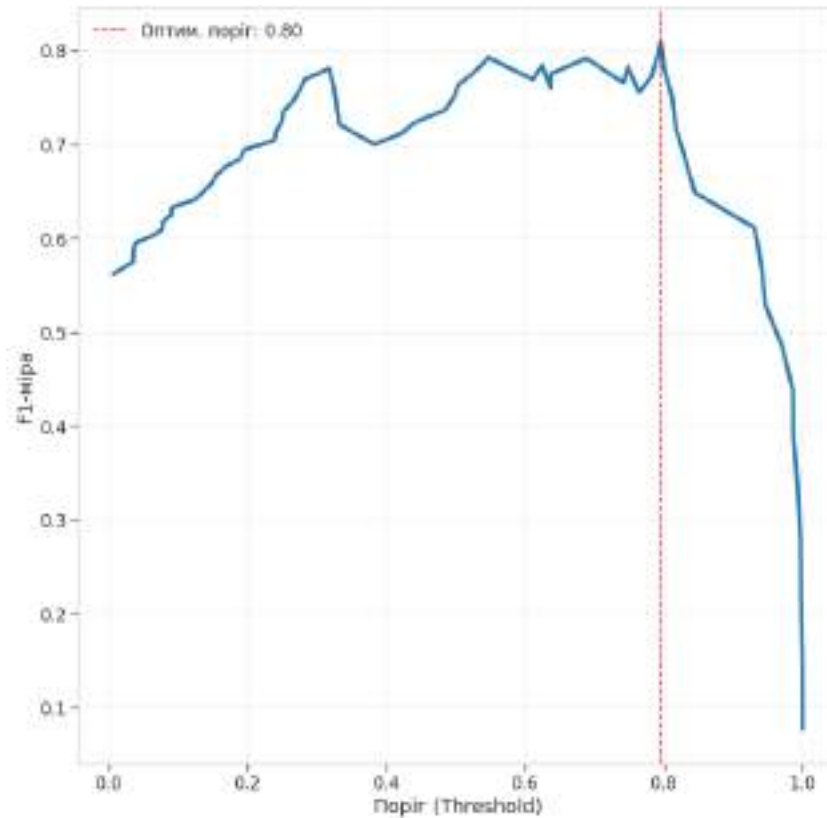


Рисунок 4.3. Залежність F1-міри від порогового значення класифікації та визначення оптимального порога рішення.

Для медичного тлумачення доцільно розглядати ці числа через матрицю помилок (рис. 4.4), оскільки вона наочно показує структуру правильних рішень і помилок. У даному випадку специфічність 1,0000 означає, що серед пацієнтів без події модель не дала жодного хибнопозитивного результату: тобто не було ситуацій, коли пацієнт без події помилково потрапив до групи високого ризику. Відповідно, точність позитивного прогнозу 1,0000 означає, що кожен пацієнт, якого модель віднесла до високого ризику, справді мав подію в межах спостереження.

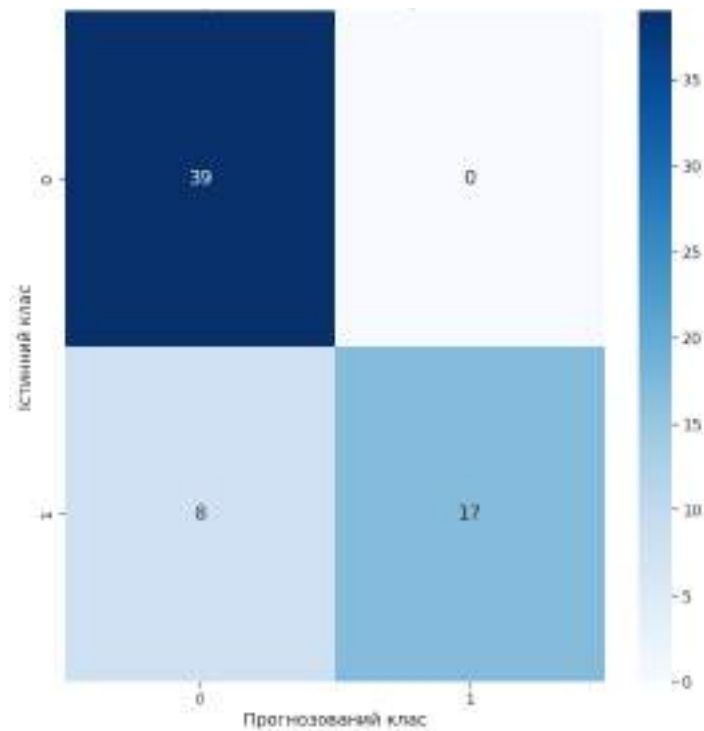


Рисунок 4.4. Матриця помилок для оптимального порога класифікації (розподіл істинно-позитивних, істинно-негативних, хибнопозитивних і хибнонегативних результатів).

Це дуже важлива характеристика для практики, якщо модель використовується як інструмент «підтвердження» високого ризику: позитивний результат має високу довіру і може бути підставою для пріоритетного нагляду, ранньої діагностики ускладнень, інтенсифікації вторинної профілактики та більш частого контролю стану (залежно від клінічних протоколів і індивідуальних показань). Водночас чутливість 0,6800 означає, що близько третини пацієнтів із подією модель не позначила як високоризикових при цьому строгому порозі. Іншими словами, така «консервативна» стратегія мінімізує хибні тривоги, але допускає пропуск частини майбутніх подій. Саме тому поріг слід розглядати як керований параметр, який можна адаптувати під сценарій застосування.

Вибір порога та пов'язаний із ним компроміс між чутливістю і специфічністю відображено на графіку балансу чутливості та специфічності (Рис. 4.5).

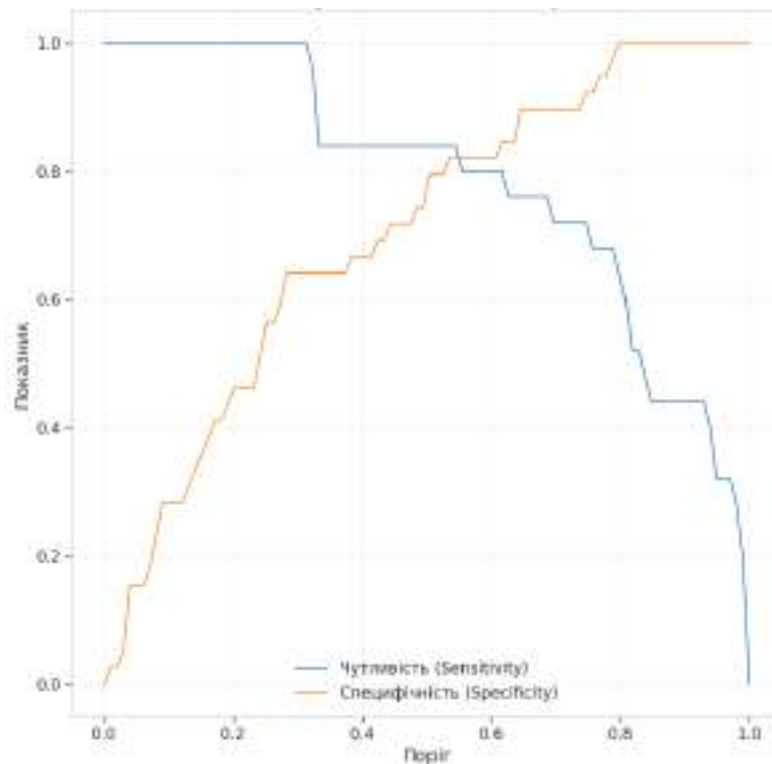


Рисунок 4.5. Баланс чутливості та специфічності моделі залежно від порогового значення класифікації (вибір робочої точки під різні клінічні сценарії).

Його клінічна цінність у тому, що він дозволяє «приміряти» різні стратегії. Якщо модель застосовується як інструмент скринінгу, де головне – не пропустити пацієнтів із високим ризиком, поріг доцільно знижувати: це підвищить чутливість, але збільшить хибнопозитивні результати, тобто частину пацієнтів доведеться додатково обстежувати без подальшого підтвердження події. Якщо ж модель використовується для відбору пацієнтів на ресурсомісткі або потенційно обтяжливі для пацієнта процедури спостереження, логічним є більш високий поріг, який забезпечує мінімум хибнопозитивних рішень і високу «чистоту» групи високого ризику. Саме таким є поріг, обраний шляхом максимізації F1 у даній роботі, що пояснює одночасно максимальну специфічність та не максимальну чутливість.

Важливе доповнення до числових метрик дає аналіз розподілу прогнозованих ймовірностей у двох групах – з подією і без події (рис. 4.6). Цей графік дозволяє зрозуміти, чому модель працює добре і де саме виникають помилки. Якщо розподіли суттєво розділені, модель легко відокремлює групи; якщо вони сильно

перекриваються, відокремлення неминуче супроводжується помилками. У представлених результатах видно, що пацієнти без події переважно мають низькі прогнозовані значення, тоді як у пацієнтів із подією розподіл зміщений у бік вищих імовірностей. Водночас певна зона перекриття все ж існує, і саме вона клінічно відповідає «пограничним» профілям: пацієнти можуть мати частину несприятливих маркерів, але без достатньо вираженої сукупності змін, або ж мати нетипове поєднання показників.

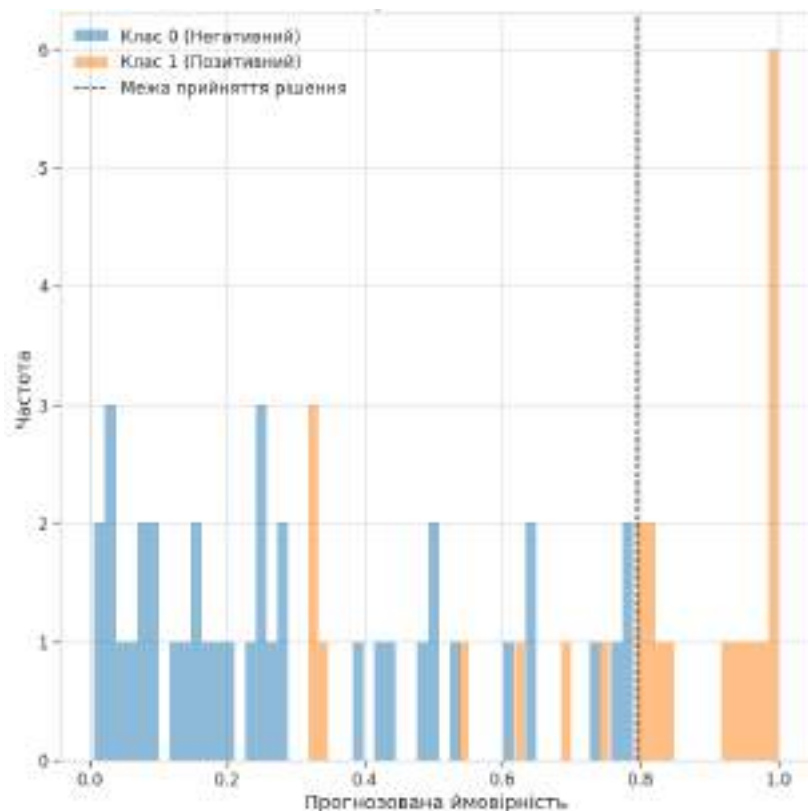


Рисунок 4.6. Розподіл прогнозованих ймовірностей моделі у групах пацієнтів із подією та без події (порівняння прогнозного «профілю ризику» між класами).

При високому порозі 0,7956 ці пограничні випадки частіше потрапляють до негативного класу, що і відображається як обмеження чутливості. Таким чином, графік розподілу прогнозів фактично показує «зону невизначеності», яка в реальній практиці може відповідати групі, де доцільні клінічні судження, повторні вимірювання, динамічне спостереження та уточнення ризику додатковими методами.

Окремо було оцінено, наскільки стабільно навчалася модель. Динаміка функції втрат (рис. 4.7) відображає, як змінювалася «помилка навчання» під час послідовних епох. Клінічно цей графік важливий не сам по собі, а як індикатор надійності: різке зниження помилки з подальшим зростанням могло б свідчити про перенавчання, тобто про те, що модель «запам'ятала» навчальні дані й гірше працює на нових. Натомість стабілізація втрат і контроль навчання за валідаційною метрикою вказують на те, що модель досягла стану, який узагальнюється на тестовій вибірці. У поєднанні з високим ROC-AUC це підтримує висновок, що отриманий результат не є випадковим, а відображає реальний сигнал у даних.

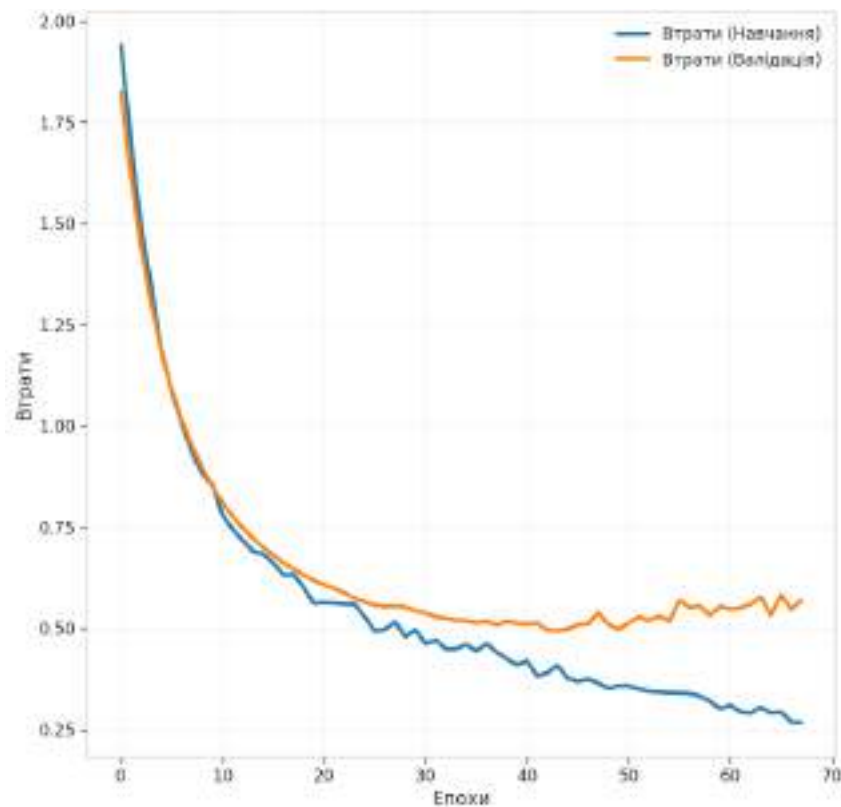


Рисунок 4.7. Динаміка функції втрат під час навчання моделі (оцінка збіжності та контролю перенавчання).

У підсумку згортова нейронна мережа забезпечила високу здатність до розділення пацієнтів за ризиком серцево-судинної події (ROC-AUC 0,9221) і, за оптимізованого порога 0,7956, сформувала клінічно «чисту» групу високого ризику без хибнопозитивних рішень (специфічність 1,0000; точність позитивного

прогнозу 1,0000) при помірній чутливості 0,6800. Аналіз кривої «точність-повнота» та залежності F1-міри від порога разом із розподілом прогнозованих ймовірностей за класами і кривою балансу чутливості та специфічності показав, що поріг класифікації може бути адаптований залежно від клінічної мети: або пріоритезувати максимальну надійність позитивного результату, або підвищити охоплення подій ціною збільшення хибнопозитивних спрацювань.

Стабільна динаміка функції втрат під час навчання додатково підтверджує коректність навчального процесу та придатність моделі до узагальнення на відкладених даних.

#### **4.4. Практичне значення, клінічна інтерпретація та перспективи впровадження моделі у пост-COVID маршрути спостереження.**

Практичне значення розробленої моделі полягає в тому, що вона переводить різнорідні клініко-лабораторні дані пацієнта у кількісну індивідуальну оцінку ймовірності серцево-судинної події після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії. На відміну від підходів, які спираються на обмежений набір змінних і орієнтовані на довгострокову перспективу, запропонована нейромережева система інтегрує широкий спектр показників гострої фази та раннього відновного періоду, що є клінічно релевантним саме для постінфекційного ризику, коли суттєву роль відіграють системне запалення, гіперкоагуляція, гіпоксичне навантаження та органна дисфункція. Тобто модель може розглядатися як інструмент персоналізованої стратифікації пост-COVID ризику, орієнтований на реальні патофізіологічні механізми, а не лише на традиційні фактори атеросклеротичного ризику.

Клінічна цінність моделі найбільш виразна у режимі, який забезпечує високу надійність позитивного результату. За оптимально підбраного порога класифікації отримано максимальну специфічність і високу прогностичну цінність позитивного рішення, тобто пацієнти, віднесені моделлю до групи високого ризику, фактично формують «чисту» когорту осіб, у яких ймовірність події є суттєво підвищеною. У практичній роботі це може бути використано як механізм

пріоритизації обмежених ресурсів: визначення пацієнтів, які потребують більш щільного диспансерного нагляду, більш раннього й частого контролю клінічного стану, повторної оцінки лабораторних маркерів, поглибленого кардіологічного обстеження за показаннями та інтенсифікації модифікації факторів ризику. Важливим є те, що така модель потенційно зменшує кількість необґрунтованих «хибних тривог» і, відповідно, ризик надлишкового обстеження пацієнтів із низьким ризиком, що має як медичні, так і організаційно-економічні наслідки.

Разом із тим, помірна чутливість при високому порозі означає, що модель у консервативному режимі може пропускати частину подій. З клінічної точки зору це не є «недоліком» як таким, а відображає керований компроміс, який можна адаптувати під конкретну мету застосування. Для скринінгових сценаріїв, коли ключовим є максимальне охоплення пацієнтів із потенційно підвищеним ризиком, доцільним може бути зниження порога, що підвищить чутливість ціною збільшення хибнопозитивних результатів. Відповідно, у практичному впровадженні модель має розглядатися не як жорсткий «діагностичний тест», а як гнучкий інструмент прийняття рішень, у якому поріг встановлюється залежно від клінічного контексту, доступних ресурсів і прийнятної «ціни» помилок. Такий підхід особливо актуальний для пост-COVID менеджменту, де протоколи спостереження та інтенсивність контролю можуть суттєво відрізнятися між рівнями надання допомоги.

Перспективним напрямом застосування є інтеграція моделі у клінічний маршрут після виписки або завершення гострого лікування. У такому форматі прогнозована ймовірність події може використовуватися для формування індивідуального плану спостереження, який включає частоту візитів, необхідність раннього кардіологічного консультування, доцільність інструментальних методів (електрокардіографія, ехокардіографія, холтерівське моніторування, оцінка функціонального класу) та повторного лабораторного контролю маркерів, що відображають активність запалення й гемостазу.

Окремо слід підкреслити можливість використання моделі як «триаж»-інструмента на рівні первинної ланки або реабілітаційних програм, коли необхідно

швидко визначити, кому показаний більш інтенсивний нагляд або направлення до спеціаліста. В умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я це може підвищити адресність медичної допомоги та раціоналізувати розподіл діагностичних і лікувальних ресурсів. З огляду на ймовірнісну природу виходу моделі, вона може бути корисною і як засіб ризик-комунікації: числовий показник ризику, поєднаний із клінічним поясненням, може підвищувати прихильність пацієнтів до рекомендацій щодо контролю артеріального тиску, корекції ліпідного профілю, глікемії, маси тіла, фізичної активності та відмови від тютюнопаління. У цьому контексті інструмент може підтримувати стратегію персоналізованої профілактики, де інтенсивність втручань узгоджується з індивідуальним прогнозом, а не застосовується однаково для всіх пацієнтів після COVID-19.

Клінічне значення запропонованої моделі підсилюється тим, що її архітектура поєднує дві логіки оцінки ризику: з одного боку, у моделі присутній компонент, близький до «лінійного» уявлення про внесок факторів ризику, а з іншого – компонент, що виявляє складні поєднання показників. Це відповідає реальній клінічній природі постінфекційних серцево-судинних ускладнень, де одночасно діють і «класичні» чинники (вік, супутні стани), і «гострофазні» механізми (запалення, коагуляція, гіпоксія). Механізм уваги, вбудований у модель, створює додаткові передумови для подальшої інтерпретації: технічно він підсилює ті внутрішні ознаки, які є найбільш інформативними для прогнозу, а методологічно відкриває шлях до аналізу того, які групи показників найчастіше визначають високий ризик у конкретній когорті. Для медичної дисертації важливо наголосити, що така інтерпретація має бути обережною і потребує окремого аналізу, однак навіть сам факт можливості ранжування пацієнтів за ризиком на основі комплексного профілю підкреслює клінічну доцільність підходу.

Перспективи подальшого розвитку моделі включають зовнішню валідацію на незалежних вибірках з інших закладів і регіонів, що є необхідною умовою для підтвердження узагальнюваності та зниження ризику «локальної прив'язаності» до особливостей конкретного центру. Доцільним є також калібрування прогнозів, тобто перевірка відповідності прогнозованих ймовірностей реальним частотам

подій у різних підгрупах ризику, що важливо саме для практичного використання ймовірнісного виходу.

Окремим напрямом подальшої роботи може бути створення клінічно зручного інтерфейсу (калькулятора ризику) з автоматичним завантаженням показників з електронної медичної карти та виведенням не лише числового ризику, а й рекомендованого рівня інтенсивності спостереження відповідно до обраного порога й локальних протоколів. Перспективним також є поєднання такого інструмента з динамічними даними (повторні вимірювання лабораторних маркерів, параметри реабілітації, показники сатурації), що може трансформувати модель у систему «оновлюваного ризику», де прогноз коригується при надходженні нової інформації. Додатково це створює підґрунтя для гнучкого планування контролю: інтенсивність спостереження може адаптуватися до змін клініко-лабораторного профілю пацієнта впродовж постгоспітального періоду. Такий підхід потенційно підвищує клінічну керованість ризику та раціональність використання ресурсів амбулаторної допомоги.

У цілому запропонована модель має потенціал практичного впровадження як інструмент персоналізованого запобігання пост-COVID серцево-судинних подій, який може підвищити адресність клінічного нагляду, оптимізувати використання ресурсів і підтримати прийняття рішень у період, коли класичні шкали ризику не завжди адекватно відображають індивідуальну ймовірність несприятливих подій. Основне клінічне призначення полягає у ранньому виділенні пацієнтів із високим ризиком, для яких обґрунтовані часті візити, дообстеження та інтенсивніший контроль факторів ризику. Практична цінність моделі полягає також у можливості її використання як інструмента маршрутизації: кому достатньо стандартного спостереження і кому доцільно формувати індивідуальну програму нагляду. Гнучкість порогового налаштування дозволяє адаптувати модель до різних сценаріїв медичної допомоги — від консервативного виділення когорти «дуже високого ризику» з мінімізацією хибнопозитивних рішень до більш чутливого режиму для ширшого скринінгового охоплення.

**Резюме.** Продемонстровано, що застосування моделі штучного інтелекту є обґрунтованим підходом для індивідуального прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії, оскільки в цій клінічній ситуації ризик формується не одним фактором, а сукупністю взаємопов'язаних клінічних і лабораторних змін. Запропонований підхід дозволив перейти від узагальненого «фоновго» оцінювання ризику до персоналізованого прогнозу, який враховує характерні для пост-COVID стану поєднання маркерів запалення, гемостазу та органної дисфункції.

Ключовим результатом є висока здатність моделі до розділення пацієнтів із подією та без події на відкладеній вибірці, що підтверджено площею під ROC-кривою 0,9221. Такий рівень ROC-AUC означає, що модель з високою ймовірністю надає вищий прогнозований ризик саме тим пацієнтам, у яких надалі виникала серцево-судинна подія, тобто є придатною для стратифікації та ранжування пацієнтів за ступенем ризику. Важливо, що оцінювання виконувалося з використанням комплексу графічних і кількісних показників, які узгоджено підтвердили високу дискримінаційну здатність моделі (ROC-крива, крива «точність-повнота», розподіл прогнозів у класах).

Визначення робочого порога класифікації на основі оптимізації F1-міри дозволило отримати клінічно значущий профіль помилок. За оптимального порога 0,7956 модель забезпечила максимальну специфічність 1,0000 і прогностичну цінність позитивного результату 1,0000 при загальній точності 0,8750 та чутливості 0,6800. Це означає, що позитивне рішення моделі практично не супроводжувалося хибними тривогами: пацієнти, віднесені до групи високого ризику, утворювали «чисту» когорту з реально високою ймовірністю події. Водночас неповна чутливість відображає те, що частина подій припадає на «пограничні» профілі, де прогнозовані ймовірності перекриваються між класами; саме це пояснює наявність хибнонегативних випадків при консервативному порозі.

Отримані результати показали, що модель підтримує кероване налаштування залежно від клінічної мети: за потреби зменшити пропуски подій поріг може бути

знижений із відповідним зростанням чутливості, тоді як для задач пріоритизації ресурсів і максимальної надійності позитивного рішення доцільним є вищий поріг із домінуванням специфічності. Таким чином, модель не лише демонструє високу точність ранжування ризику, а й забезпечує практично корисний інструмент вибору операційного режиму (скринінг або «підтвердження високого ризику») на основі аналізу кривих «точність-повнота», F1-міри та балансу чутливості/специфічності.

Загалом можна дійти висновку, що побудована модель забезпечує високоякісне прогнозування серцево-судинних подій у пост-COVID когорті, причому її найбільш виражена клінічна перевага полягає у формуванні групи достовірно високого ризику з максимальною «чистотою» позитивних рішень. Це створює підґрунтя для практичного використання моделі як інструмента стратифікації пацієнтів з метою пріоритетного диспансерного нагляду та цілеспрямованих профілактичних заходів, за умови адаптації порогових значень до конкретного клінічного сценарію.

Відповідні результати були опубліковані у відповідній публікації [247].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані нами результати щодо віддалених серцево-судинних наслідків після госпіталізації з приводу COVID-19 формують чіткий, клінічно значущий профіль постковідного кардіоваскулярного тягаря та водночас добре узгоджуються із сучасними уявленнями про пост-COVID-19 стан як мультисистемний синдром із тривалим підвищенням ризику серцево-судинних подій [5,8,19]. У нашій когорті (n=317) протягом 18 місяців спостереження віддалені серцево-судинні наслідки зареєстровано у 38,8% пацієнтів (123/317), тобто більш ніж у третини осіб після виписки. Структура випадків була гетерогенною, але з виразним домінуванням прогностично несприятливих фенотипів: МАСЕ становили 13,6% усієї вибірки (43 випадки), порушення ритму – 8,5% (27), вперше виявлена артеріальна гіпертензія – 6,9% (22), серцева недостатність – 5,0% (16); рідше реєстрували ХКС (стенокардію) (2,2%), міокардит (1,6%) та кардіоміопатію (0,9%). Важливо, що часовий розподіл подій у нашому дослідженні був різко асиметричним: 55,3% усіх серцево-судинних подій виникли у перші 0-6 місяців після виписки, 35,8% – у 7-12 місяців і лише 8,9% – після 12-го місяця. Це узгоджується з концепцією раннього віддаленого періоду підвищеного ризику після гострої інфекції, коли тривають або рецидивують запально-ендотеліальні та тромботичні механізми, а також відбувається клінічна маніфестація чи декомпенсація раніше субклінічних серцево-судинних станів [8,19].

Порівняння з даними літератури вимагає врахування методологічних відмінностей: у світі більшість великих робіт оцінюють або ризики/надлишковий тягар серцево-судинних діагнозів у популяційних вибірках, або спектр симптомів long COVID, тоді як наше дослідження фокусується на клінічно верифікованих серцево-судинних подіях у когорті після госпіталізації та має довший горизонт (18 місяців). Проте якісна узгодженість з провідними джерелами є переконливою. Так, група Y. Xie та співавт. у масштабному аналізі продемонструвала, що після перших

30 днів від інфекції зберігається підвищений ризик інцидентних серцево-судинних захворювань, який охоплює цереброваскулярні розлади, аритмії, ішемічні та неішемічні ураження серця, міокардит/перикардит, серцеву недостатність і тромбоемболічні події; при цьому ризики зростали градієнтно залежно від тяжкості гострої фази (негоспіталізовані → госпіталізовані → ICU) [15]. Принципово важливо, що в тій роботі оцінено не лише відносний ризик, а й 12-місячний «надлишковий тягар» (excess burden) подій: для MACE наведено HR 1,55 і надлишковий тягар 23,48 на 1000 осіб за 12 місяців; для «будь-якого серцево-судинного наслідку» – HR 1,63 і надлишковий тягар 45,29 на 1000; для серцевої недостатності – HR 1,72 і 11,61 на 1000; для фібриляції передсердь – HR 1,71 і 10,74 на 1000; для інфаркту міокарда – HR 1,63; для інсульту – HR 1,52; для тромбоемболії легеневої артерії – HR 2,93 [15]. Власне, «профіль домінування» серцевої недостатності та аритмій як частих фенотипів постковідного кардіоваскулярного ризику, який описали автори, добре корелює з тим, що у нашій когорті після MACE наступними за частотою були порушення ритму і серцева недостатність, а найбільша інтенсивність подій припадала на перші 6-12 місяців [15].

Якщо розширити порівняння до різних регіонів світу через призму long COVID загалом, то метааналіз Q. Nan та співавт., який охопив 18 робіт із 8591 пацієнтом та оцінював 1-річні наслідки після COVID-19, показав, що значна частка реконвалесцентів має персистуючі симптоми: втома/слабкість – 28%, задишка – 18%, депресія – 23%, тривога – 22%, когнітивні порушення (втрата пам'яті – 19%, труднощі концентрації – 18%) тощо [9]. Хоча це симптом-орієнтований зріз, він демонструє високу загальну поширеність постковідних наслідків і підтримує логіку того, що кардіоваскулярні фенотипи (особливо аритмії, серцева недостатність, тромботичні події) можуть бути суттєвою часткою клінічного тягаря, зокрема у тяжчих пацієнтів. Дані L. Huang та колег у Китаї при 2-річному спостереженні госпіталізованих пацієнтів показують, що наслідки можуть зберігатися тривало й не обмежуються першим роком, хоча загальні показники функціонального відновлення та психоемоційних симптомів мають тенденцію до

покращення з часом [10]. У цьому контексті наші результати, які демонструють різке зниження інтенсивності серцево-судинних подій після 12-го місяця (0,93 на 100 людино-місяців у 12-18 міс. проти 3,89 у 0-6 міс. та 3,20 у 6-12 міс.), виглядають патофізіологічно й організаційно правдоподібними: максимальний керований ризик сконцентрований у першому році, тоді як у другому році домінують більш хронічні траєкторії (de novo гіпертензія/прогресування СН) без значного внеску нових MACE [10,15].

Для конкретизації компонентів MACE наші дані (інфаркт міокарда 5,7%, цереброваскулярні події 5,4%, ТЕЛА 1,6%, серцево-судинна смерть 0,9% за 18 місяців) узгоджуються з метааналітичними оцінками підвищеного ризику окремих клінічно визначених кінцевих точок після COVID-19. Так, M. Zuin та співавт. у систематичному огляді й метааналізі щодо гострого інфаркту міокарда в постгострій фазі показали, що у періоді середньої тривалості спостереження 8,5 місяця частота АМІ серед осіб після COVID-19 становила 3,5 випадки на 1000 осіб проти 2,02 на 1000 у контрольній когорті, а узагальнений ризик був підвищеним (HR 1,93; 95% ДІ 1,65-2,26) [103]. Інша група авторів у метааналізі щодо ішемічного інсульту після одужання від COVID-19 виявила, що протягом середнього спостереження 9,2 місяця інсульт траплявся приблизно у 4,40 на 1000 реконвалесцентів проти 3,25 на 1000 у контролі, а ризик був приблизно подвоєним (HR 2,06; 95% ДІ 1,75-2,41) [141]. У площині серцевої недостатності M. Zuin та співавт. за даними метааналізу показали «додатковий» підвищений ризик розвитку інцидентної серцевої недостатності після COVID-19, причому модераторами ризику виступали вік та наявна гіпертензія; автори інтерпретували результати як приблизно 90% зростання ризику розвитку СН у віддаленому періоді [113]. Власне, те, що в нашій когорті серцева недостатність сформувала 5,0% усіх випадків за 18 місяців і була відносно більш «помітною» в пізньому періоді (після 12 місяців – 27,3% подій інтервалу), узгоджується з уявленням про СН як наслідок, який може реалізовуватися як через постзапальні/ішемічні механізми, так і через прискорення прогресії вже наявної структурної патології [15,113].

Окремий інтерес становлять порушення ритму, які у нашій когорті були другим за частотою фенотипом (8,5% загалом) і мали найбільший внесок саме в перші 6 місяців (25,0% подій інтервалу). Огляд А. Huseynov та співавт., присвячений аритміям при пост-COVID синдромі, узагальнює, що персистуючі аритмії можуть зберігатися тижнями й місяцями після інфекції, а загальна поширеність аритмій у різних роботах коливається орієнтовно в межах 10-20% із вищими показниками при тяжчому гострому перебігу [109]. Це не суперечить нашим результатам, а радше підсилює їхню інтерпретацію: у госпіталізованій когорті з високим преморбідним і гострим стресом аритмії закономірно формують значну частку віддалених наслідків і потребують активного скринінгу та маршрутизації (амбулаторний моніторинг ЕКГ/Холтер, корекція факторів ризику, перегляд кардіотропної терапії) у перші місяці після виписки [15,109].

Тромбоемболічний компонент також є системно важливим для порівняння Україна - Європа - світ. У нашій когорті ТЕЛА як компонент МАСЕ траплялася у 1,6% за 18 місяців, а загальна концентрація тяжких подій спостерігалась у перші 6-12 місяців. Європейські реєстрові дослідження та їхні узагальнення демонструють, що ризик венозних тромбоемболічних подій після COVID-19 є найвищим у найближчі періоди після інфекції та суттєво залежить від важкості перебігу пневмонії; зокрема у великому аналізі ризиків ТГВ/ТЕЛА та кровотеч після COVID-19 показано значне підвищення відносних ризиків у ранньому періоді, з поступовим зменшенням із часом [135]. У цьому сенсі наш часовий розподіл (різкий спад інтенсивності подій після 12 місяців) та відсутність МАСЕ у пізньому інтервалі 12-18 місяців є узгодженими з логікою зниження протромботичного ризику в міру віддалення від гострої фази, хоча для точного зіставлення абсолютних частот критичними залишаються дизайн, критерії верифікації ТЕЛА та структура профілактичної антитромботичної терапії у конкретних когортах [15,135].

При інтерпретації наших частот у національному контексті важливо підкреслити, що Україна входить у регіони з високим ризиком серцево-судинних захворювань, що саме по собі підвищує абсолютний ризик віддалених подій після

будь-якого системного стресора. Глобальні оцінки тягаря ССЗ (GBD) і статистичні огляди провідних кардіологічних товариств демонструють, що серцево-судинні захворювання є провідною причиною смертності й інвалідизації у світі та Європі [11-13]. В Україні, за даними національних медико-статистичних аналізів, зберігаються високі показники смертності від ССЗ та істотні проблеми моніторингу й профілактики кардіоваскулярних станів, що формує високий вихідний рівень ризику [14,32,33]. Паралельно пандемія супроводжувалася надлишковою смертністю в Україні у 2020-2021 роках, що опосередковано відображає як прямі наслідки інфекції, так і непрямі ефекти (переривання планової допомоги, затримки в діагностиці й контролі хронічних хвороб) [4]. У такому середовищі навіть помірне відносне підвищення ризику після SARS-CoV-2 (як показано у великих міжнародних когортах) має потенціал трансформуватися у відчутний приріст абсолютної кількості серцево-судинних подій на рівні системи охорони здоров'я [11-15,32,33]. Саме тому частота 38,8% будь-яких серцево-судинних наслідків у нашій госпіталізованій когорті може бути не «аномально високою», а очікуваною для популяції з високою фоною кардіоваскулярною захворюваністю та тяжчим перебігом гострої інфекції, і має трактуватися як сигнал до формалізації післяковідних маршрутів кардіонагляду.

Статеві відмінності, які ми виявили (будь-які серцево-судинні наслідки частіше у чоловіків: 46,6% проти 30,5%; при зіставній частоті MACE між статями), додають ще один пласт порівняння з літературою. У багатьох узагальненнях підкреслюється, що long COVID і постковідні кардіальні фенотипи є гетерогенними, а статеві різниці можуть модифікувати як симптомний профіль, так і ризик окремих подій через поєднання біологічних (імунна відповідь, ендотеліальна реактивність) та поведінково-соціальних чинників (патерни звернення за допомогою, контроль факторів ризику) [8,19]. Наша картина, де найтяжчі події (MACE) не відрізняються за частотою між статями, але загальна сукупність серцево-судинних подій є більшою у чоловіків і частково формується аритміями та de novo гіпертензією, є логічною і клінічно інтерпретованою; водночас вона

підкреслює потребу у статево-специфічних підходах до моніторингу саме у перший рік після виписки, коли накопичується основна частка ризику [15,109,113].

У підсумку, наші результати демонструють, що у пацієнтів після госпіталізації з приводу COVID-19 в Україні віддалені серцево-судинні наслідки є частими (38,8% за 18 місяців), структурно представлені як тяжкими подіями (MACE 13,6%), так і тривалими хронічними станами (аритмії 8,5%, *de novo* гіпертензія 6,9%, серцева недостатність 5,0%), і мають виразно ранню часову концентрацію з піком інтенсивності у перші 6-12 місяців. Цей профіль узгоджується з провідними міжнародними даними про підвищений довгостроковий ризик і надлишковий тягар серцево-судинних захворювань після COVID-19 [15], а також із метааналітичними оцінками щодо підвищення ризику інфаркту міокарда [103], ішемічного інсульту [141] і інцидентної серцевої недостатності [113], та з оглядовими даними щодо поширеності аритмій при пост-COVID синдромі [109]. З позицій громадського здоров'я український контекст високого фонового тягара ССЗ [14,32,33] і документованих демографічних втрат у період пандемії [4] робить ці дані особливо значущими для планування системних післяковідних програм: саме перші 12 місяців після виписки мають розглядатися як ключовий період для інтенсивного кардіоваскулярного нагляду, вторинної профілактики та активного виявлення аритмій, серцевої недостатності й тромботичних ускладнень [15,109,113,135].

Аналіз предикторів віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19, ідентифікованих у розділах 3.3-3.5, дозволяє перейти від описового рівня аналізу до пояснювального рівня і сформувавши патофізіологічно узгоджену модель постковідних кардіоваскулярних ускладнень. У нашій когорті пацієнтів після госпіталізації ключовим є те, що найбільш інформативними маркерами майбутніх подій виявилися не стільки ізольовані параметри гемодинаміки чи стандартні біохімічні показники, скільки індикатори системної запальної/цитокінової активації та коагуляційної дисрегуляції. З практичної точки зору це означає, що «сигнал ризику» віддалених СС подій формувався вже в гострій фазі як інтегральний фенотип тромбо-запальної відповіді, а не як наслідок одного

випадкового лабораторного відхилення. Такий висновок узгоджується з сучасним уявленням про COVID-19 як інфекцію, здатну ініціювати тривалий кардіоваскулярний ризик через ендотеліальне ушкодження, імунну дисрегуляцію, тромбоутворення, мікроциркуляторні порушення та персистуюче запалення [15,20,146].

У міжгруповому порівнянні (пацієнти без віддалених СС подій порівняно з пацієнтами з віддаленими СС подіями; окремо - вкладена підгрупа MACE) вже на рівні госпіталізаційного профілю спостерігалася послідовна тенденція до більш тяжкого системного запально-гіпоксичного фенотипу серед тих, у кого згодом реалізувалися події. Зокрема, для групи з віддаленими СС наслідками характерними були: старший вік, більша частка чоловіків, наявність критичних форм перебігу та нижча сатурація при госпіталізації; однак вирішальними для клінічної інтерпретації стали саме маркери запалення й тромбозу: підвищення CRP, інтерлейкіну-6, D-димеру, фібриногену та зростання NLR. Це важливо, оскільки сукупність цих показників відображає не «неспецифічну тяжкість», а конкретні патогенетичні ланки: (1) цитокін-опосередковану активацію імунної системи (Іл-6), (2) гострофазну реакцію та системне запалення (CRP), (3) активацію коагуляції з підвищеним фібриногенезом і фібринолізом (фібриноген, D-димер), (4) дисбаланс вродженого та адаптивного імунітету/нейтрофільну домінацію (NLR). Саме такий профіль є найбільш логічним патогенетичним зв'язком між гострим COVID-19 і віддаленими СС подіями, оскільки в сучасних концепціях тромбо-запалення ендотелій і мікроциркуляція розглядаються як ключові «мішені», а зсув у бік нейтрофільної активності та підвищення гострофазних білків – як маркери системного каскаду, здатного тривало підтримувати дисфункцію судинної стінки [20,146]. Окремо слід підкреслити, що незалежно від регіону досліджень (Північна Америка, Європа, Азія) великі когорти й метааналізи підтверджують збереження підвищеного кардіоваскулярного ризику після COVID-19 у горизонті щонайменше 12 місяців, причому ризик зростає зі збільшенням тяжкості гострої фази [15,146]; таким чином, напрямок наших асоціацій є не локально-випадковим, а системно відтворюваним.

Показово, що при переході від описових відмінностей до прогнозного моделювання з'явилася чітка ієрархія предикторів. У нашому аналізі блокова структура предикторів продемонструвала, що запальний блок (CRP, Іл-6, NLR) мав значно вищу дискримінаційну здатність для прогнозування віддалених СС наслідків, ніж клінічний блок (вік, стать, NEWS2, SpO<sub>2</sub>), а коагуляційний блок (D-димер, фібриноген) формував додатковий шар ризику. По суті, це означає, що навіть за однакового клінічного портрета госпіталізації саме інтенсивність цитокінової/гострофазної відповіді і коагуляційна активація краще маркували траєкторію пацієнта в довгостроковій перспективі. Такий результат концептуально узгоджується з даними Z. Al-Aly та співавт., які на масштабному матеріалі показали підвищення ризику широкого спектра серцево-судинних діагнозів після гострої фази COVID-19, з градієнтом залежно від тяжкості; запропонована ними інтерпретація передбачає, що системне запалення та судинне ушкодження можуть бути спільним знаменником різних фенотипів подій (від аритмій і СН до тромбоемболій та ішемічних подій) [15]. Додатково метааналіз Romero Starke та співавт. також підтримує ідею про системний характер постковідної кардіоваскулярної дисфункції і стійке підвищення ризиків у віддаленому періоді [146].

Ключовим практичним висновком наших моделей є те, що незалежними предикторами віддалених СС наслідків протягом 18 місяців залишилися саме Іл-6, CRP, D-димер, NLR і чоловіча стать. Тобто навіть після взаємного врахування маркерів і клінічного контексту високий запальний сигнал і високий коагуляційний сигнал зберігали самостійну прогностичну інформацію. Це співзвучно з доказовою базою інших авторів щодо зв'язку Іл-6 із кардіальними подіями. Зокрема, дослідники (Baylor University Medical Center) показали асоціацію рівнів інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19 із великими несприятливими кардіальними подіями, що прямо підтримує наш результат про роль Іл-6 як одного з найстійкіших маркерів ризику клінічно значущих кінцевих точок [152]. Для D-димеру в нашому матеріалі особливо показовою є його роль у прогнозі MACE: у фінальній моделі для MACE незалежний внесок зберігали D-

димер і Іл-6, тобто саме поєднання «коагуляційної» та «цитокінової» осей. Така конфігурація є біологічно логічною, оскільки МАСЕ значною мірою включає події, де тромбоз, мікротромбоз і ендотеліальне ушкодження є ключовими механізмами реалізації (інфаркт, інсульт, ТЕЛА), а Іл-6 виступає центральним медіатором, що потенціює як запалення, так і протромботичні зміни [20,152]. Підтвердженням клінічної релевантності D-димеру як «довгого хвоста» ризику є робота Lehmann та співавт., де показано значущість персистуючого підвищення D-димеру після одужання від COVID-19; хоча дизайн відрізняється, сам факт персистенції маркера фібринолізу після гострої фази підтримує наш висновок про те, що коагуляційна дисрегуляція може виходити за межі госпіталізаційного періоду і формувати підґрунтя для віддалених подій [153]. На популяційному рівні довгостроковий ризик венозних тромбоемболій після COVID-19 системно підтверджено в європейських реєстрових дослідженнях, де продемонстровано підвищення ризику ТГВ/ТЕЛА в постгострий період із подальшим спадом ризику з часом та залежністю від тяжкості (зокрема ICU) [135-137]. Таким чином, незалежна прогностична роль D-димеру в нашій когорті може розглядатися як лабораторний «відбиток» тромбо-ендотеліального компонента постковідного континууму, який найбільш релевантний саме для МАСЕ [135-137,153].

Патофізіологічна інтерпретація ролі Іл-6 та CRP виходить за межі маркерів тяжкості і впирається в механізми тривалої ендотеліальної активації та дисфункції. Узагальнюючі огляди з ендотеліальної дисфункції при COVID-19 підкреслюють, що ендотелій є активним учасником запального процесу: вірус-індуковане ушкодження, цитокін-опосередковане запалення, оксидативний стрес, порушення NO-залежної вазорегуляції та активація коагуляції створюють умови для мікросудинної ішемії, тромбоутворення й подальшої органної дисфункції [20]. Персистуюча ендотеліальна дисфункція після перенесеного COVID-19 і її зв'язок із хронічним запаленням показані також у клінічних дослідженнях пост-COVID синдрому; автори демонструють, що навіть після відновлення від гострої інфекції можуть зберігатися ознаки судинної дисфункції, асоційовані з тяжкістю симптомів і запальними маркерами [21]. Це дає механістичне пояснення тому, чому саме Іл-

б/CRP у гострій фазі «передбачають» віддалені події: вони можуть бути не лише індикаторами інтенсивності реакції, а й маркерами ступеня ініціального ушкодження судинного шару, який надалі переходить у більш хронічний режим дисфункції (ендотеліальна реактивність, мікроциркуляція, протромботичний стан) [20,21]. На цьому тлі наш результат про домінування запального блоку в прогнозі виглядає не статистично випадковим, а патофізіологічно обґрунтованим.

Не менш важливим є внесок NLR як незалежного предиктора віддалених СС наслідків. Хоча NLR часто сприймається як простий індекс, по суті він відображає системний зсув у бік нейтрофільної відповіді з відносною лімфопенією/дискоординацією адаптивної ланки. Для COVID-19 і пост-COVID цей фенотип має потенційні наслідки на рівні судинної стінки та тромбо-запального каскаду: нейтрофільна активація, взаємодія з ендотелієм і тромбоцитами, а також формування протромботичного профілю при імунній дисрегуляції описані в сучасних роботах, що аналізують long COVID як стан із поєднанням імунних зрушень та судинних порушень [71,81]. Зокрема, Simón-Rueda та співавт. показали асоціацію імунної дисрегуляції та ендотеліальної дисфункції з протромботичним профілем у long COVID, що добре узгоджується з нашою логікою «NLR → імунна дискоординація → судинно-коагуляційні наслідки» [71]. Отже, незалежна прогностична роль NLR у нашій когорті може інтерпретуватися як маркер якісної імунної відповіді, яка визначає не лише гостру тяжкість, а й напрямок довгострокової ремоделяції судинного та мікроциркуляторного русла.

Узгодження наших висновків із даними інших авторів можна підсилити також через роботи, що демонструють структурні/функціональні кардіоваскулярні зміни в постгострий період. Наприклад, на рівні мікроциркуляції й коронарної мікросудинної дисфункції описано тривалі порушення у пацієнтів після COVID-19, включно з тими, хто переніс тяжку госпіталізацію; такі зміни є патофізіологічним субстратом як для ХКС мікросудинного генезу, так і для дисфункції міокарда [77,107,108]. У цьому контексті наші предиктори (Іл-6, CRP, D-димер, NLR) набувають додаткового сенсу: вони є ранніми біомаркерами

процесів, які згодом можуть реалізуватися як мікрovasкулярна ішемія, порушення коронарного резерву, дисфункція міокарда або аритмогенний субстрат на тлі запалення й ендотеліальної дисфункції [20,77]. Додатково дані про можливу персистенцію запальних факторів у тканині серця через 6 місяців після одужання підкріплюють припущення, що у частини пацієнтів запальний процес не «обривається» на рівні виписки, а трансформується в хронічні зміни, які можуть сприяти віддаленим кардіальним подіям [56].

Важливо, що в нашому аналізі класичні клінічні шкали тяжкості на момент госпіталізації (наприклад, NEWS2) не стали настільки ж інформативними, як лабораторні маркери запалення/коагуляції. Це не заперечує ролі клінічної оцінки, але підкреслює, що саме біологічний фенотип гострої фази є більш наближеним до причинних механізмів віддалених серцево-судинних захворювань і подій. Аналогічно в літературі підкреслюється, що довгострокові наслідки COVID-19 формуються багатокomпонентно й не завжди прямо пропорційні одному клінічному індикатору тяжкості, оскільки суттєву роль відіграють ендотеліальне ушкодження, мікротромбоз, дисрегуляція імунної відповіді та персистуюче запалення [20,146]. З цієї позиції наші результати мають чітке практичне значення для клініки: якщо система охорони здоров'я прагне ризик-стратифікації у перші місяці після виписки, найбільш раціональною точкою входу є саме комбінація маркерів цитокінової активації та коагуляції, а не лише загальна оцінка тяжкості.

Окремо заслуговує уваги те, що чоловіча стать зберегла незалежний внесок у прогноз віддалених СС наслідків у нашій когорті. У світовій літературі стать розглядають як модифікатор імунної відповіді та судинної реактивності; хоча механізми складні і залежать від віку, коморбідних захворювань та поведінкових факторів, сам факт статевої гетерогенності постковідних фенотипів підтримується сучасними узагальненнями long COVID [8]. Наш результат можна інтерпретувати в логіці різних клінічних траєкторій: у чоловіків частіше формується профіль віддалених СС ускладнень за рахунок більшої частки певних фенотипів (аритмії, de novo гіпертензія, прогресування дисфункції міокарда), тоді як MACE як «ядро» важчих СС подій може бути більш рівномірно розподіленим за статтю. При цьому

ключовим залишається, що навіть за статевої різниці базовий патогенетичний знаменник (тромбо-запальний фенотип гострої фази) у нашому матеріалі є спільним і відображений маркерами Іл-6/CRP/D-димер/NLR.

Зв'язок між гострою фазою та віддаленими подіями доцільно розглядати як послідовність взаємопов'язаних ланок. Перша ланка – цитокін-опосередкована системна запальна реакція (високий Іл-6/CRP), яка запускає й підтримує ендотеліальну активацію та дисфункцію [20]. Друга ланка – коагуляційна дисрегуляція з протромботичним зсувом (підвищений фібриноген, D-димер), що підвищує ймовірність як макротромбозу (ТЕЛА/ТГВ), так і мікротромбозу/мікроциркуляторної ішемії [20,135-137]. Третя ланка – імунний дисбаланс із нейтрофільною домінацією (високий NLR), який здатний посилювати тромбо-запальний каскад і асоціюється з протромботичним профілем у постковідному стані [71,81]. Четверта ланка – органні наслідки: мікроваскулярна дисфункція, ремоделювання міокарда, аритмогенність, прогресування дисфункції серця, які можуть реалізовуватися як аритмії, серцева недостатність, ішемічні та тромбоемболічні події [15,77,107,108]. Саме така послідовна патогенетична модель дозволяє поєднати наші статистичні результати з клінічно відтворюваними сценаріями ускладнень і пояснити, чому в прогнозі домінують маркери запалення/коагуляції.

Отримані результати щодо підвищених рівнів ICAM-1 та hsCRP у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі порівняно з умовно здоровими, логічно й концептуально доповнюють та підтверджують попередньо сформований нами висновок про провідну роль тривалої тромбо-запальної активації у формуванні віддалених серцево-судинних ускладнень. Якщо в попередніх розділах ми показали, що госпіталізаційні індикатори запалення/цитокінової відповіді та коагуляційної дисрегуляції (зокрема Іл-6, CRP, NLR, D-димер) найкраще ідентифікують майбутні серцево-судинні події, то виявлення підвищених рівнів hsCRP уже в постгоспітальному/віддаленому періоді є прямим біохімічним підтвердженням того, що запальна активність у частини реконвалесцентів не завершується разом із клінічним одужанням, а трансформується у персистуючий низькоінтенсивний

запальний стан, який має потенціал підтримувати судинне ушкодження та прискорювати кардіоваскулярне ремоделювання [15,20,21,146]. Паралельно підвищення ICAM-1 додає до цієї логіки другий, патофізіологічно критичний компонент – стійку ендотеліальну активацію/дисфункцію, яка є патофізіологічною основою для реалізації як тромбогенних, так і атеротромботичних сценаріїв, що зрештою проявляються MACE, аритміями та прогресуванням серцевої недостатності, описаними в нашій когорті [15,20,146].

У міжнародній літературі дедалі більше даних підтримує тезу, що ендотеліальна дисфункція є не лише феноменом гострої фази COVID-19, а й може персистувати у складі пост-COVID-19 синдрому, корелюючи із симптомною тяжкістю та маркерами хронічного запалення. Так, група дослідників на матеріалі пост-COVID-19 синдрому показала наявність персистуючої ендотеліальної дисфункції та її асоціації із вираженістю симптомів і хронічним запаленням, що узгоджується з нашими спостереженнями підвищених маркерів ендотеліальної активації у реконвалесцентів [21]. Інші автори, аналізуючи long COVID, продемонстрували зв'язок між імунною дисрегуляцією, ендотеліальною дисфункцією та протромботичним профілем, фактично окресливши трикутник механізмів (імунний дисбаланс → ендотеліальна активація → тромбоз/мікротромбоз), який патогенетично пояснює як підвищення ICAM-1, так і персистенцію запального сигналу у вигляді hsCRP [71]. Оглядові роботи з ендотеліальної дисфункції при COVID-19 підкреслюють, що SARS-CoV-2 здатний запускати каскад ушкодження ендотелію через комбінацію прямого/опосередкованого впливу, цитокін-індукованої активації, оксидативного стресу, зниження NO-залежної вазодилатації, активації коагуляції та порушення мікроциркуляції; у цьому контексті молекули адгезії розглядаються як важливі біомаркери ендотеліальної активації, а системні маркери запалення – як ключові «підсилювачі» судинного ушкодження [20]. Отже, наші підвищені ICAM-1 та hsCRP у пацієнтів з перенесеним COVID-19 є не ізольованим лабораторним феноменом, а проявом ширшої, відтворюваної в різних країнах патобіологічної траєкторії пост-COVID.

З позицій патофізіології, ICAM-1 є функціональним маркером активованого ендотелію: його підвищення відображає підвищену адгезивність судинної стінки до лейкоцитів і підтримання лейкоцитарної міграції в тканини, тобто схильність судинного русла до хронічного запального інфільтрату та ендотеліального ушкодження. Це має прямі кардіоваскулярні наслідки, оскільки активований ендотелій одночасно втрачає антикоагулянтні властивості, змінює судинну реактивність і створює умови для мікроциркуляторної ішемії. У пост-COVID контексті такий механізм може стати спільним знаменником різних фенотипів ускладнень, які ми спостерігали: (1) для MACE – через атеротромботичні та тромбоемболічні події; (2) для серцевої недостатності – через повторювану мікроішемію, ендотеліально-опосередковану дисфункцію мікросудин і запальне ремоделювання; (3) для аритмій – через поєднання ішемії мікроциркуляторного рівня, запального впливу на іонні канали/міокард, фіброзування та дисавтономії. У цьому сенсі ICAM-1 може розглядатися як функціональний зв'язок між нашими ранніми предикторами гострої фази (Іл-6/CRP/NLR як сигнал інтенсивності запалення; D-димер як сигнал коагуляційної активації) та пізнішими клінічними подіями, оскільки він відображає саме той тканинно-судинний субстрат, на якому тривале запалення й тромбогенність реалізуються в ускладнення [15,20,71,146].

Підвищення hsCRP у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі слід інтерпретувати як підтвердження персистенції процесу: якщо в гострій фазі високі CRP/Іл-6 в наших моделях вказували на майбутній ризик, то підвищений hsCRP у віддаленому періоді демонструє, що у частини пацієнтів запальна активація не була транзиторною. Саме персистуюче, хоча й менш інтенсивне, запалення може пояснювати, чому ризик серцево-судинних подій після COVID-19 залишається підвищеним протягом тривалого часу, як показано у великих популяційних дослідженнях, де після перших 30 днів від інфекції зберігається надлишковий тягар різних кардіоваскулярних наслідків, включно з MACE, аритміями, серцевою недостатністю та тромбоемболіями [15]. Важливий концептуальний момент полягає в тому, що хронічне низькорівневе запалення та ендотеліальна дисфункція взаємно підсилюють одне одного: запалення підтримує ендотеліальну активацію,

а активованій ендотелій підсилює локальний запальний рекрутинг та протромботичні зрушення. Ця взаємодія добре узгоджується з даними про зв'язок ендотеліальної дисфункції із хронічним запаленням у пост-COVID-19 синдромі [21], а також з повідомленнями про поєднання імунної дисрегуляції, ендотеліальної дисфункції та протромботичного профілю у long COVID [71]. Таким чином, наша пара маркерів (ICAM-1 + hsCRP) біологічно описує стабілізовану ендотеліально-запальну вісь, яка в практичному вимірі може бути тим субстратом, що зумовлює підвищену уразливість до подій навіть після виписки.

Порівняння з іншими авторами також дозволяє уточнити механістичні сценарії для різних типів подій. Для тромбоемболічних та ішемічних подій (ТЕЛА, інфаркт, інсульт) ключовим є те, що ендотеліальна активація та запалення зрушують гемостатичний баланс у бік тромбогенності, а це узгоджується з європейськими реєстровими даними про підвищений ризик венозних тромбоемболій у пост-гострий період та його залежність від тяжкості перебігу [135-137]. У нашому матеріалі така логіка вже була відображена в гострофазних предикторах MACE (Іл-6 і D-димер), а тепер додатково підкріплюється тим, що в реконвалесцентів фіксуються маркери ендотеліальної активації та системного запалення, тобто залишкове біологічне середовище, сприятливе для тромбоемболіальних подій [20,21,71,135-137]. Для серцевої недостатності та аритмій більш релевантним стає мікросудинний і ремоделювальний компонент: оглядові дані щодо ендотеліальної дисфункції при COVID-19 підкреслюють роль мікроциркуляторних порушень і тривалих змін судинної реактивності [20], що може пояснювати повільніше «наростання» певних фенотипів (зокрема, прогресування СН і частини аритмій) у віддаленому періоді, навіть коли частота «твердих» подій після першого року спадає. Саме тому наші результати про підвищені ICAM-1 та hsCRP слід розглядати не як окремий статистичний факт, а як біохімічний доказ того, що механізми, ідентифіковані на етапі гострої фази як предиктори (запалення/цитокіни та коагуляція), мають своє продовження у вигляді персистуючої ендотеліальної та запальної активації після одужання.

Отже, розділ 3.7 виконує підтверджувальну функцію щодо раніше отриманих результатів і висновків: по-перше, підвищений hsCRP у пацієнтів із перенесеним COVID-19 демонструє тривалість/персистенцію системного запального фону, який у наших моделях гострої фази вже був пов'язаний із майбутніми віддаленими подіями; по-друге, підвищений ICAM-1 вказує на збережену ендотеліальну активацію/дисфункцію як патогенетичний носій цього ризику, що відтворюється й у даних інших авторів про персистуючу ендотеліальну дисфункцію та її асоціації з хронічним запаленням у пост-COVID-19 синдромі [21], а також про взаємозв'язок імунної дисрегуляції, ендотеліального ушкодження та протромботичного профілю у long COVID [71]. У сукупності з великими популяційними даними про підвищений довгостроковий кардіоваскулярний ризик після COVID-19 [15] та метааналітичними узагальненнями щодо підвищення ризику серцево-судинних наслідків [146], наші біомаркерні спостереження формують патофізіологічно узгоджену модель: SARS-CoV-2 індукує тромбо-запальний фенотип у гострій фазі, який у частини пацієнтів переходить у персистуючу ендотеліально-запальну активацію (ICAM-1/hsCRP), а саме вона створює умови для реалізації віддалених серцево-судинних ускладнень через мікросудинні, тромботичні та ремоделювальні механізми [15,20,21,71,135-137,146].

Результати аналізу постгоспітальних терапевтичних стратегій у нашій когорті, що відображають окремі аспекти результату лікування на післявиписному етапі, логічно продовжують попередньо сформульовану концепцію про ключову роль тривалого запалення, ендотеліальної дисфункції та коагуляційної активації, включно з явищами гіперкоагуляції, у формуванні віддалених серцево-судинних подій після SARS-CoV-2. У реальній клінічній практиці призначення терапії після виписки було селективним і ризик-орієнтованим: пацієнтам із тяжким/критичним перебігом, високими рівнями D-димеру та попереднім застосуванням антикоагулянтів у стаціонарі за умови прийняттого геморагічного ризику рекомендували ривароксабан 10 мг 1 раз на добу протягом 30-35 днів; в інших випадках, зокрема за обмеженої доступності НОАК, частині пацієнтів призначали

ацетилсаліцилову кислоту 75-100 мг 1 раз на добу протягом 30-90 днів, тоді як у більшості хворих після виписки спеціальна антитромботична/антикоагулянтна терапія не застосовувалася. У скоригованому аналізі ми не отримали переконливого впливу ні ривароксабану 10 мг, ні АСК на композит “будь-які серцево-судинні події”, однак для НОАК простежувався послідовний напрямок ефекту у бік зниження ризику МАСЕ як клінічно релевантний сигнал. Така дисоціація (відсутність ефекту на гетерогенний композит за наявності тенденції щодо клінічно значущих подій) є патофізіологічно правдоподібною: після COVID-19 спектр віддалених подій включає як тромботично-опосередковані події (венозні/артеріальні тромбози, інфаркт/інсульт), так і нетромботичні фенотипи (дисавтономія, мікросудинна дисфункція, міокардіальне ураження, ремоделювання), на які ізольована антитромботична стратегія може впливати обмежено. Відповідно, зниження виразності ефекту в композитній точці могло бути наслідком одночасної присутності подій з різними механізмами, тоді як МАСЕ більшою мірою відображає саме артеріальний тромбо-запальний континуум і може бути чутливішим до подовженої тромбопрофілактики.

Порівняння з доказовою базою інших авторів демонструє, що обрана нами схема (ривароксабан 10 мг на 30-35 днів у підгрупі високого ризику) концептуально узгоджується з найбільш цитованим рандомізованим дослідженням продовженої постгоспітальної тромбопрофілактики після COVID-19. У MICHELLE-trial пацієнтів високого ризику (за критеріями IMPROVE VTE score та/або підвищеним D-димером) рандомізували до ривароксабану 10 мг/добу проти відсутності антикоагуляції на 35 днів після виписки; продовжена профілактика зменшувала сумарні тромботичні/тромбоемболічні події у відібраній високоризиковій популяції [250]. Важливо, що саме ризик-стратифікація була ключовою умовою потенційної користі: ефект очікувано концентрується там, де залишковий тромботичний ризик після стаціонару є максимальним, а геморагічний ризик – прийнятним. У цьому сенсі наші спостереження (сигнал у напрямку зниження МАСЕ в групі НОАК за відсутності впливу на широкий композит) виглядають методологічно конгруентними: реальна клінічна селекція за

D-димером та тяжкістю/стаціонарною антикоагуляцією могла сформувати підгрупу, близьку до профілю високого ризику, зіставного з MICHELLE, однак спостережний дизайн і менша чисельність обмежують точність оцінок і статистичну потужність для клінічно визначених кінцевих точок. Паралельно, дані інших платформних/рандомізованих програм підкреслюють, що універсальна стратегія продовженої антикоагуляції після виписки не має однозначної підтримки. Зокрема, у ACTIV-4c (апіксабан 2,5 мг 2 рази/добу протягом 30 днів після виписки) не було ідентифіковано високоризикових підгруп із чітким клінічним вирашем; автори роблять висновок про відсутність переконливих сигналів користі для рутинного застосування у постгоспітальному періоді [254]. Аналогічно, у платформному дослідженні HEAL-COVID попередні результати порівняння апіксабану 2,5 мг 2 рази/добу проти стандартного ведення (без антикоагуляції) протягом 14 днів після виписки не продемонстрували зменшення смерті або повторної госпіталізації; водночас акцентовано увагу на балансі користі/ризиком кровотеч [255]. Сукупно ці дані підсилюють практичний висновок: постгоспітальна антикоагуляція може мати сенс не як рутинна стратегія для всіх виписаних, а як цільова інтервенція для чітко окресленого високоризикового профілю (підвищений D-димер, суттєва іммобілізація, перенесена інтенсивна терапія, онкопатологія тощо) із низьким ризиком кровотеч, що повністю відповідає логіці нашої реальної практики призначень.

Такий підхід наразі підтримують провідні міжнародні рекомендації. ISTH у настановах з антитромботичної терапії при COVID-19 окремо виділяє післявиписний період і допускає розгляд продовженої тромбопрофілактики у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ та низьким ризиком кровотеч, акцентуючи на необхідності індивідуальної оцінки [251]. CHEST (Guideline and Expert Panel Report) також пропонує ризик-орієнтований підхід і підкреслює, що чистий клінічний вигравш від продовженої профілактики можливий лише за достатньо високої очікуваної частоти симптомних тромботичних подій у ранньому постгоспітальному вікні [252]. Водночас ASH в оновлюваних рекомендаціях формулює умовну рекомендацію проти рутинного призначення постгоспітальної

антикоагулянтної тромбoproфілактики у пацієнтів, які виписуються без підтвердженого/підозрюваного ВТЕ чи іншого стандартного показання до антикоагуляції, підкреслюючи низьку/дуже низьку визначеність доказів та потребу у подальших РКД [253]. У сумі, сучасний міжнародний консенсус можна узагальнити як селективну продовжену профілактику, засновану на оцінці ризику: не заперечуючи потенційної користі в окремих сценаріях, рекомендації стримують від універсальної імплементації та вимагають чіткої стратифікації тромботичного і геморагічного ризиків.

Окремого обговорення потребує використання ацетилсаліцилової кислоти після виписки. У нашій когорті АСК 75-100 мг призначалася переважно як більш доступна альтернатива в умовах, коли продовжена антикоагуляція була неможливою або невиправданою, протягом 30-90 днів. Відсутність ефекту АСК у скоригованому аналізі на тлі гетерогенних постковідних подій є очікуваною з позицій механізмів: тромботичний ризик у пост-COVID часто має характеристики імунотромбозу з істотним внеском коагуляційного каскаду та ендотеліальної активації, тоді як ізольована антиагрегантна терапія може бути недостатньою для модифікації цього каскаду. Додатково, чинні рекомендації (ISTH/ASH/CHEST) фокусуються на антикоагулянтній, а не антиагрегантній, профілактиці у відібраних високоризикових групах, тоді як АСК розглядається передусім у межах класичних кардіологічних показань (вторинна профілактика атеротромбозу), а не як специфічна пост-COVID стратегія [251-253]. Практичний висновок для імплементації полягає в тому, що призначення АСК після COVID доцільно залишати в площині стандартних показань, натомість у постгоспітальному контексті COVID-19 основний напрям профілактики тромботичних подій (за наявності показань) – це короткострокова, чітко спрямована антикоагулянтна профілактика у високоризикових осіб.

Нарешті, метаболічний компонент постгоспітальної стратегії в нашій роботі представлений підгруповим аналізом SGLT2-інгібітора: пацієнтам із цукровим діабетом як коморбідним захворюванням (в анамнезі або вперше виявленим під час госпіталізації) ендокринолог за стандартними діабетологічними показаннями

рекомендував дапагліфлозин 10 мг 1 раз/добу після виписки, і після балансування коваріат спостерігалася асоціація зі зниженням ризику серцево-судинних ускладнень. Зіставлення з літературою тут потребує особливої обережності: у діабетичній популяції SGLT2-інгібітори мають добре відомий кардіо- та нефропротективний профіль поза контекстом COVID-19, проте саме COVID-специфічні дані більш неоднорідні. У DARE-19 (дапагліфлозин 10 мг/добу протягом 30 днів у госпіталізованих із COVID-19 та кардіометаболічними факторами ризику) не було досягнуто статистично значущого зниження первинної композитної кінцевої точки, однак продемонстровано прийнятний профіль безпеки та сформовано гіпотезу щодо потенційних органопротективних ефектів у підгрупах [256]. У парадигмі чинних стандартів ведення ЦД, SGLT2-інгібітори не рекомендуються як інструмент глікемічного менеджменту в гострій фазі тяжкої госпіталізації; водночас допускається їх ініціація/продовження після відновлення від гострого стану за відсутності протипоказань (зокрема з урахуванням ризику кетоацидозу, дегідратації, порушення харчування) [257]. На цьому тлі наші дані можна інтерпретувати як підтвердження, отримане в умовах реальної клінічної практики, того, що оптимізація метаболічної терапії після виписки у пацієнтів із діабетом може бути одним із модифікованих важелів зниження постковідного кардіоваскулярного тягаря. Патофізіологічно це узгоджується з багатокомпонентним механізмом SGLT2-інгібіторів (натрійурез/осмотичний діурез із розвантаженням об'єму, покращення енергетичного метаболізму, потенційне зниження системного запалення й ендотеліальної дисфункції), що концептуально релевантно до виявленого нами постковідного запально-ендотеліального профілю (підвищені ICAM-1/hsCRP, асоціації маркерів запалення/коагуляції з наслідками). Таким чином, метаболічно-орієнтована терапія у діабетичних пацієнтів може діяти як додатковий напрям впливу на тромбо-запальний континуум, доповнюючи (але не замінюючи) ризик-стратифіковану антитромботичну профілактику там, де вона обґрунтована.

Узагальнюючи, наші результати та зовнішні дані узгоджуються й формують прагматичний клінічний висновок: у постгоспітальному періоді після

тяжкого/критичного COVID-19 доцільно використовувати комплексний, патогенетично вмотивований і ризик-стратифікований підхід. Для антитромботичної стратегії це означає відмову від рутинного призначення антикоагулянтів усім виписаним (позиція ASH) при одночасному збереженні опції короткого курсу продовженої профілактики НОАК у ретельно відібраних високоризикових пацієнтів (узгоджено з ISTH/CHEST і підтримано доказами MICHELLE) [250-253]. Для антиагрегантів – фокус на класичних показаннях, а не на COVID-профілактиці як такій [251-253]. Для пацієнтів із діабетом – активна оптимізація цукрознижувальної терапії після стабілізації, включно з SGLT2-інгібіторами за стандартними показаннями і з урахуванням безпекових обмежень, що потенційно має додану цінність саме у постковідному середовищі хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції [256,257]. Водночас, з огляду на спостережний дизайн і селективність призначень у нашій когорті, отримані асоціації слід трактувати як обґрунтований гіпотезоутворювальний результат, який підтримує доцільність подальших проспективних досліджень і/або розширення вибірок зі стандартизованим фолоу-апом для остаточної валідації ефектів.

Отримані нами результати щодо предикторів (домінування осей запалення/коагуляції та ендотеліальної активації) створюють природне підґрунтя для переходу від окремих статистичних асоціацій до індивідуалізованого прогнозу, оскільки в пост-COVID контексті ризик серцево-судинних подій формується не лінійно, а як наслідок взаємодії кількох патофізіологічних контурів (цитокінова активація, тромбо-запалення, ендотеліальна дисфункція, органна/мікросудинна дисфункція) [8,15,20,21,71,146]. Саме ця взаємопов'язана природа ризику пояснює обмеження традиційних підходів стратифікації: класичні шкали або регресійні моделі часто добре працюють, коли ключові детермінанти діють відносно незалежно й адитивно, тоді як після SARS-CoV-2 значна частина сигналу закодована у комбінаціях маркерів і їхніх нелінійних співвідношеннях (наприклад, одночасне підвищення Іл-6/hsCRP та D-димеру на тлі гіпоксії й високого NLR), що патогенетично відповідає тривалій ендотеліальній активації та

протромботичному профілю [20,21,71]. У цьому сенсі застосування глибинного навчання у нашій роботі є не технологічною надбудовою, а цілеспрямованою відповіддю на характер даних: модель штучного інтелекту повинна вміти відтворювати складні взаємодії та розпізнавати цілісні клініко-лабораторні профілі та релевантні біомаркери, що відповідають підвищеному ризику віддалених серцево-судинних подій.

Побудована згорткова нейронна мережа, адаптована до табличних медичних даних, фактично реалізує концепцію патофізіологічного патерну: замість того, щоб оцінювати внесок кожної змінної ізольовано, вона навчається виявляти локальні комбінації ознак і їхні узгоджені конфігурації. Це принципово релевантно саме для пост-COVID кардіоваскулярної траєкторії, яку великі когорти описують як тривалий надлишковий тягар різнорідних наслідків (MACE, аритмії, серцева недостатність, тромбоемболічні події) з градієнтом залежно від тяжкості гострої фази [15,146]. У нашому масиві ознак найбільш інформативний кластер закономірно формували маркери запалення та гемостазу, а також інтегральні індикатори тяжкості/ризиків, що повністю узгоджується з попереднім висновком про тромбо-запальний фенотип гострого періоду як детермінанту віддалених подій [15,20,71]. Отже, модель не просто прогнозує, а вбудовується в уже описану патогенетичну логіку: вона агрегує сигнали запалення, коагуляції та системної дисфункції в єдиний ймовірнісний висновок.

Оцінка якості моделі продемонструвала високий рівень дискримінації на відкладеній тестовій підбірці: ROC-AUC 0,9221. У практичній інтерпретації це означає, що модель здатна ефективно ранжувати пацієнтів за ризиком події – критична властивість для післявиписної маршрутизації та пріоритизації нагляду. Водночас для переходу від ранжування до рішення потрібен робочий поріг. Вибір порога, оптимізованого за F1-мірою (0,7956), сформував консервативний режим роботи моделі: специфічність 1,00 і позитивна прогностична цінність 1,00 при чутливості 0,68 (загальна точність 0,875; F1 0,8095). Клінічно це означає, що позитивний результат моделі ідентифікує високоспецифічну групу високого ризику без хибнопозитивних спрацювань у межах тестової вибірки – тобто

інструмент придатний як механізм пріоритизації обмежених ресурсів (частіший контроль, ранній кардіологічний огляд, повторні лабораторні вимірювання, цільова вторинна профілактика за показаннями). Водночас помірна чутливість є очікуваною платою за нульову хибнопозитивність: частина подій припадає на прикордонні профілі, де патерн ризику менш виражений або нетиповий. Це узгоджується з біологічною гетерогенністю long COVID і пост-COVID серцево-судинних фенотипів, де в різних пацієнтів домінують різні механізми (мікросудинна дисфункція, дисавтономія, тромбоз, ремоделювання міокарда) [8,20,21,71]. Практичний висновок тут двокомпонентний: (1) поріг рішення має бути керованим параметром, який налаштовують під сценарій застосування (скринінг із вищою чутливістю або підтвердження високого ризику з максимальною специфічністю); (2) модель має розглядатися як підтримка клінічного рішення, а не як автономний діагностичний тест.

Порівняння з даними інших авторів показує, що наші метрики відповідають найкращим практикам внутрішньої валідації для невеликих/помірних клінічних вибірок, але водночас підкреслює необхідність зовнішньої перевірки. У сучасній літературі з підходами машинного навчання та штучного інтелекту (ML/AI) для COVID-асоційованих кардіоваскулярних ускладнень значна частина моделей демонструє помірну дискримінацію та суттєву залежність від джерела даних і коваріатного складу; особливо часто проблемою є переносимість між закладами та популяціями (зміщення розподілу даних, dataset shift), що зумовлено різною структурою коморбідності, змінами лікувальних протоколів і відмінностями в лабораторних методиках [258,259]. Показовими є роботи, де моделі використовують пояснюваний ШІ для ідентифікації провідних предикторів кардіоваскулярних подій при COVID-19: зазвичай серед топ-факторів знову з'являються маркери запалення, коагуляції та органної дисфункції, тобто той самий патофізіологічний каркас, який ми отримали класичними методами і підтвердили біомаркерно (hsCRP/ICAM-1) [20,71,259]. Це важливо, бо зменшує ризик випадкової моделі: коли різні підходи (епідеміологічні, регресійні, метааналітичні та ML) узгоджуються на подібних детермінантах, зростає довіра до

того, що модель навчається на реальному механістичному сигналі, а не на шумі. Водночас у частині публікацій щодо пост-COVID прогнозування трапляються обмеження, типові для медичних систем штучного інтелекту: недостатня прозорість препроцесингу, неповна звітність про пропуски, відсутність калібрування, інколи – некоректні схеми валідації, що може завищувати AUC [258]. Саме тому на сучасному етапі найбільш раціонально позиціонувати нашу модель як високоперспективний інструмент внутрішньої валідованої ризик-стратифікації, який потребує зовнішньої валідації та калібрування перед впровадженням у ширшу практику.

З погляду методології та відповідності міжнародним стандартам прозорості, важливим є те, що сучасні керівництва спеціально для моделей на основі регресії та машинного навчання/штучного інтелекту (ML/AI) акцентують на деталізації всіх етапів: визначення цільової події, часової точки прогнозу, джерел даних, обробки пропусків, способу валідації, повного набору метрик (дискримінація, калібрування, клінічна корисність), а також аналізу ризику зміщень і застосовності [260]. TRIPOD+AI пропонує уніфікований чек-лист для звітності досліджень прогностичних моделей із використанням машинного навчання, а PROBAST+AI – структуру для оцінки ризику упереджень і застосовності таких моделей [260]. Їхня логіка прямо релевантна нашому випадку: висока ROC-AUC сама по собі не гарантує клінічної ефективності, якщо модель некоректно калібрована або якщо поріг рішення не прив'язаний до конкретного клінічного процесу (які дії запускає позитивний результат, якою є ціна хибнонегативного, як вимірюється чистий клінічний виграш). Відповідно, наступним кроком після внутрішньої демонстрації дискримінації має бути: (1) зовнішня валідація на незалежній когорті (бажано іншого центру/регіону), (2) оцінка калібрування (калібрувальні криві, калібрування-в-великих, slope), (3) аналіз клінічної корисності (наприклад, decision curve analysis) із порівнянням проти базового підходу (стандартна клінічна стратифікація/шкали), (4) оцінка справедливості та стабільності на підгрупах (вік/стать/коморбідні захворювання), оскільки пост-COVID ризик демонструє виражену неоднорідність [8,15,146,260]. Такий комплекс є необхідним для

трансформації моделі з дослідницького прототипу в інструмент, придатний для реальної системи охорони здоров'я.

Патофізіологічно результати моделювання на основі штучного інтелекту підсилюють ключовий попередній висновок: після COVID-19 ризик подій значною мірою кодується в поєднаннях маркерів запалення та коагуляції й у їхній взаємодії з клінічними ознаками тяжкості. Це узгоджується з даними про тривалу ендотеліальну дисфункцію та імунно-ендотеліальний протромботичний профіль у long COVID [20,21,71], і з великими популяційними спостереженнями про тривалий надлишковий кардіоваскулярний тягар після інфекції [15,146]. Тому практична цінність моделі полягає не лише у формалізованій оцінці ризику, а в можливості стандартизувати індивідуальну оцінку ризику на основі доступних клініко-лабораторних даних і, головне, інтегрувати її в процеси нагляду та вторинної профілактики. У рамках вже обговорених терапевтичних підходів така модель потенційно може стати інструментом відбору пацієнтів для більш інтенсивного диспансерного супроводу і цільових інтервенцій у ранньому постгоспітальному періоді найвищого ризику – там, де кумуляція подій є найбільшою і де вплив на модифіковані фактори ризику має найвищий потенціал [15,146].

Отримані результати демонструють, що після госпіталізації з приводу COVID-19 значна частка пацієнтів входить у траєкторію підвищеного серцево-судинного ризику, причому основна кумуляція ускладнень припадає на перші 6-12 місяців після виписки. З клінічної точки зору це означає необхідність планувати ведення не як завершення епізоду інфекції, а як керований післявиписний маршрут із пріоритетом саме першого року, коли потенціал профілактики та раннього виявлення подій є максимальним.

Практично важливим є те, що ризик віддалених подій у найбільшій мірі визначається фенотипом гострого перебігу, зокрема вираженістю запальної/цитокінової відповіді та коагуляційної активації. Це обґрунтовує доцільність формування мінімального набору для ранньої стратифікації після виписки: клінічні індикатори тяжкості та гіпоксії у поєднанні з біомаркерами

запалення й гемостазу (як індикаторами тромбо-запального континууму). Такий підхід дозволяє вже на старті післявиписного спостереження виділити групу, якій потрібні більш часті контакти з системою охорони здоров'я (кардіолог/сімейний лікар), ранні інструментальні обстеження за показаннями та активніша корекція факторів ризику.

Підвищення hsCRP та ICAM-1 у реконвалесцентів є клінічно значущим підтвердженням того, що у частини пацієнтів після COVID-19 зберігається персистуюче низькоінтенсивне запалення, ендотеліальна активація та ендотеліальна дисфункція. У практичній площині це підтримує стратегію тривалого контролю серцево-судинного ризику й орієнтує на те, що нормалізація самопочуття не завжди означає біологічне завершення процесу. Відповідно, у пацієнтів із високим ризиком доцільно розглядати повторну оцінку маркерів запалення/гемостазу та індивідуалізацію інтенсивності нагляду в перші місяці після виписки.

Аналіз постгоспітальних терапевтичних стратегій підкреслює необхідність ризик-орієнтованих рішень і відмови від універсальних підходів. Продовжена антикоагулянтна профілактика може бути виправданою лише у ретельно відібраних пацієнтів із високим тромботичним ризиком і низьким ризиком кровотеч, тоді як антиагрегантна терапія має розглядатися переважно в межах стандартних кардіологічних показань, а не як рутинна пост-COVID профілактика. Для пацієнтів з цукровим діабетом оптимізація цукрознижувальної терапії після стабілізації (з урахуванням безпеки та показань) може розглядатися як один із модифікованих важелів зниження постковідного кардіоваскулярного тягаря, оскільки метаболічний контроль і серцево-судинна профілактика в цій групі є взаємопов'язаними.

Модель штучного інтелекту на основі нейронної мережі продемонструвала високу здатність до стратифікації ризику та може бути інтегрована як інструмент підтримки клінічних рішень для пріоритизації пацієнтів у післявиписному потоці. Практична цінність такої моделі полягає в можливості стандартизовано ідентифікувати групу пацієнтів високого ризику, які потребують інтенсивнішого

спостереження й профілактичних втручань у ранньому постгоспітальному періоді. Водночас застосування моделі має супроводжуватися зовнішньою валідацією та визначенням робочих порогів під конкретні клінічні сценарії (скринінг або підтвердження високого ризику), щоб забезпечити оптимальний баланс між пропущеними подіями та ресурсним навантаженням.

У підсумку, результати обговорення формують практичну рамку ведення пацієнтів після госпіталізації з приводу COVID-19: (1) пріоритизація першого року після виписки як ключового періоду ризику; (2) рання ризик-стратифікація на основі ознак тромбо-запального фенотипу гострої фази; (3) цільові терапевтичні рішення з фокусом на високоризикові підгрупи; (4) стандартизований маршрут спостереження з можливим підсиленням інструментами штучного інтелекту для оптимального розподілу клінічних ресурсів.

## ВИСНОВКИ

1. У проспективній когорті пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією (n=317) переважав важкий перебіг (70,98%), тоді як перебіг середньої важкості становив 23,97%, а критичний – 5,05%. Із наростанням тяжкості гострої фази встановлено достовірний віковий градієнт та посилення запально-коагуляційної активації: CRP зростав на 20,00 мг/л (на 60,4%), D-димер – на 3,42 нг/мл (у 5,02 раза), Іл-6 – на 47,73 пг/мл (у 3,44 раза). Упродовж 18-місячного спостереження група з віддаленими серцево-судинними подіями характеризувалася вищим віком на 2,95 років (p=0,005), більшою часткою чоловіків на 17,0% (p=0,005), наявністю критичного перебігу гострої фази (13,0% vs 0%; p<0,001) та нижчим рівнем SpO<sub>2</sub> при госпіталізації на 0,78% (p=0,044). Маркери системного запалення та коагуляції у гострій фазі (CRP, D-димер, Іл-6) були статистично значуще вищими у пацієнтів із подальшими серцево-судинними подіями (p<0,001), що підтверджує визначальну роль гострої запально-коагуляційної відповіді у формуванні віддаленого кардіоваскулярного ризику.

2. Протягом 18-місячного спостереження віддалені серцево-судинні події зареєстровано у 38,8% пацієнтів. Структура подій характеризувалася домінуванням клінічно значущих фенотипів: МАСЕ – 13,6%, порушення ритму – 8,5%, уперше діагностована артеріальна гіпертензія – 6,9%, серцева недостатність – 5,0%. Компонентний склад МАСЕ був представлений переважно інфарктом міокарда (5,7%) та цереброваскулярними подіями (5,4%), рідше – ТЕІА (1,6%) і серцево-судинною смертю (0,9%) протягом 18 місяців. Часовий профіль подій був різко асиметричним: 55,3% ускладнень виникли в перші 0-6 місяців, 35,8% – у 7-12 місяців і лише 8,9% – після 12-го місяця. Середньомісячна інтенсивність серцево-судинних подій становила 3,89 на 100 пацієнто-місяців у 0-6 місяців, 3,20 – у 6-12 місяців і 0,93 – у 12-18 місяців, тобто після 12-го місяця спостерігався спад більш ніж у 4 рази. Такий профіль підкреслює перший рік після COVID-19-асоційованої пневмонії як ключовий період реалізації серцево-судинного ризику. Додатково

встановлено, що вперше виявлений цукровий діабет діагностовано у 16,4% пацієнтів.

3. Аналіз предикторів віддалених серцево-судинних подій протягом 18-місячного проспективного спостереження показав, що найбільшу прогностичну інформативність мали маркери системного запалення та активації гемостазу. У однофакторних моделях для серцево-судинних подій найвищу дискримінаційну здатність продемонстрував Іл-6 (OR=1,12; AUC=0,799;  $p<0,001$ ); D-димер (OR=1,71; AUC=0,695;  $p<0,001$ ), фібриноген (OR=4,88; AUC=0,707;  $p<0,001$ ), CRP (OR=1,04; AUC=0,674;  $p<0,001$ ) та NLR (OR=2,03;  $p<0,001$ ). Для MACE провідними предикторами залишалися Іл-6 (OR=1,07; AUC=0,770;  $p<0,001$ ) і D-димер (OR=1,90; AUC=0,720;  $p<0,001$ ). У моделі Кокса чоловіча стать асоціювалася з підвищенням ризику першої серцево-судинної події (HR=1,68;  $p=0,0054$ ). Традиційна шкала SCORE2 була статистично незначно пов'язана з ризиком віддалених серцево-судинних подій (OR=1,11 на +1% SCORE2;  $p<0,001$ ), однак мала помірну дискримінаційну здатність (AUC=0,611-AUC=0,618) і низьку прогностичну здатність щодо MACE (AUC=0,581-0,603), що підкреслює необхідність розширення прогностичних підходів у пост-COVID популяції з урахуванням запальних та коагуляційних механізмів.

4. Аналіз постгоспітальних антитромботичних стратегій (ацетилсаліцилова кислота 75–100 мг/добу протягом 30-90 днів та новий оральний антикоагулянт (НОАК) – ривароксабан 10 мг/добу протягом 30–35 днів) у пацієнтів з тяжким/критичним перебігом COVID-19-асоційованої пневмонії не продемонстрував статистично значущого зниження сукупної серцево-судинної кінцевої точки. Водночас щодо MACE простежувалася тенденція на користь НОАК: у порівнянні НОАК vs АСК RD=-0,271, а в порівнянні НОАК vs контроль RD=-0,386. У підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом постгоспітальне призначення дапагліфлозину 10 мг/добу асоціювалося зі статистично значущим зниженням ризику сукупної серцево-судинної кінцевої точки (RD=-0,458; ) та менш виражена тенденція для MACE (RD=-0,172).

5. Біохімічні маркери ендотеліальної активації та системного запалення (ICAM-1, hsCRP) продемонстрували статистично значущий градієнтний ріст значень: контрольна група < гострий мозковий інсульт без COVID-19 в анамнезі < гострий мозковий інсульт після перенесеного COVID-19 < активна COVID-19-асоційована пневмонія (Краскел–Уолліс: для ICAM-1  $H=32,8$ ;  $p<0,001$ ; для hsCRP  $H=29,8$ ;  $p<0,001$ ). Загальна різниця між контролем і активною пневмонією становила 386,1 пг/мл для ICAM-1 (зростання у 3,09 раза) та 10,31 мг/л для hsCRP (зростання у 3,71 раза). Виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між ICAM-1 та hsCRP ( $\rho=0,73$ ;  $p<0,001$ ), що підтверджує концепцію «ендотеліально-запальної осі» як біохімічного відображення патогенетичних механізмів пост-COVID серцево-судинних подій.

6. Для прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків COVID-19 розроблено та застосовано гібридну одновимірну згорткову нейронну мережу з паралельними “лінійним” і “згортковим” шляхами та інтегрованим механізмом уваги «стиснення-збудження». Модель продемонструвала високий рівень дискримінації на тестовій вибірці ( $AUC=0,9221$ ). За обраним робочим порогом класифікації ефективність характеризувалася чутливістю 0,6800 та специфічністю 1,0000. Узагальнюючи, запропонована модель має високий потенціал як інструмент індивідуалізованої стратифікації ризику в пост-COVID когорті, однак потребує зовнішньої валідації та клінічної апробації перед масштабним впровадженням.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії потребують динамічного кардіоваскулярного спостереження, оскільки віддалені серцево-судинні події є частими та переважно реалізуються впродовж першого року (особливо у перші 6 місяців). Посиленої уваги потребують пацієнти старшого віку та після тяжкого перебігу COVID-19 пневмонії.

2. Для стратифікації ризику віддалених серцево-судинних подій доцільно використовувати лабораторні маркери системного запалення, активації гемостазу та ендотеліальної дисфункції: CRP/hsCRP, Іл-6, D-димер, фібриноген, NLR; за можливості – ICAM-1. Додатково рекомендовано контролювати показники вуглеводного обміну з огляду на частоту вперше діагностованого цукрового діабету у постковідному періоді.

3. Для підвищення точності стратифікації постковідного кардіоваскулярного ризику можливе впровадження розробленої моделі прогнозування на основі штучного інтелекту (гібридна 1D-CNN з механізмом уваги «стиснення-збудження») як інструменту підтримки клінічних рішень для розрахунку індивідуального ризику віддалених серцево-судинних подій і виділення когорти дуже високого ризику, якій показані додаткові обстеження та інтенсивніше спостереження в перші 6-12 місяців після виписки. Перед масштабним впровадженням модель має пройти зовнішню валідацію на незалежних вибірках із підтвердженням відтворюваності її прогностичних характеристик.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Halaji M, Heiat M, Faraji N. Epidemiology of COVID-19: An updated review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2021;26:82. doi:10.4103/jrms.JRMS\_506\_20
2. COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: An exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. *The Lancet*. 2022;399(10334):1489-1512. doi:10.1016/S0140-6736(22)00172-6
3. Gankin Y, Nemira A, Koniukhovskii V, Chowell G, Weppelmann TA, Skums P. Investigating the first stage of the COVID-19 pandemic in Ukraine using epidemiological and genomic data. *Infection, Genetics and Evolution*. 2021;95:105087. doi:10.1016/j.meegid.2021.105087
4. Shishkin A, Lhewa P, Yang C, Gankin Y, Chowell G, Norris M, Skums P. Excess mortality in Ukraine during the course of COVID-19 pandemic in 2020-2021. *Scientific Reports*. 2023;13:6917. doi:10.1038/s41598-023-33113-2
5. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(4):e102-e107. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
6. Callard F. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021;268:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426
7. Alwan NA. Defining long COVID: Going back to the start. *Med*. 2021;2(5):501-504. doi:10.1016/j.medj.2021.03.003
8. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol E. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(3):133-146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2
9. Han Q, Zheng B, Daines L. Long-term sequelae of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. doi:10.3390/pathogens11020269

10. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: A longitudinal cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(9):863-876. doi:10.1016/S2213-2600(22)00126-6
11. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
12. Timmis A, Vardas P, Townsend N. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*. 2022;43(8):716-799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892
13. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950
14. Kovtun GI, Orlova N. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: Medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010-2020. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(1):110-118. doi:10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-21
15. Xie Y, Xu E, Bowe B. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
16. Wang W, Wang C, Wang S, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101619. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101619
17. Wan EYF. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovascular Research*. 2023;119(8):1718-1727. doi:10.1093/cvr/cvac195
18. Spetz M. Covid-19 and cardiovascular disease in a total population cohort from Sweden. *Nature Communications*. 2025;16:10115. doi:10.1038/s41467-025-66270-1

19. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, ... Wan E. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
20. Xu S, Ilyas I, Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44(4):695-709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0
21. Kuchler T, Günthner R, Ribeiro A, Hausinger R, Streese L, Wöhl A, Amann-Vesti B, Huber G, Busch J, Motloch L, Mühlfeld A. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. doi:10.1007/s10456-023-09885-6
22. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kümpers P, Mohr M. Persistent capillary rarefication in long COVID syndrome. *Angiogenesis*. 2023;26(1):53-61. doi:10.1007/s10456-022-09850-9
23. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, Alberti KGMM, Amouyel P, Assmann G, Ben-Shlomo Y, Caslake M. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
24. Elias P, Jain SS, Poterucha T, Randazzo M, Lopez Jimenez F, Khera R, ... Maddox T. Artificial intelligence for cardiovascular care-Part 1: Advances: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(24):2472-2486. doi:10.1016/j.jacc.2024.03.400
25. Ikejezie J, Miglietta A, Hammermeister Nezu I, Adele S, Higdon MM, Feikin D. Informing the pandemic response: The role of the WHO's COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *BMJ Global Health*. 2024;9(4):e014466. doi:10.1136/bmjgh-2023-014466

26. Mironenko A, Kravchuk I, Radchenko L, Teteriuk N, Holubka O, Bolotova L, Pydiura M. Etiology of four waves of the COVID-19 pandemic in Ukraine according to the SARS-CoV-2 virus genome sequencing data: A pilot study. *Microbiology Research*. 2024;15(2):994-1006. doi:10.3390/microbiolres15020065
27. Mamontova T. An analysis of COVID-19 vaccination campaign in Ukraine. *European Journal of Public Health*. 2024;34(1):156-162. doi:10.1093/eurpub/ckad201
28. Biancolella M, Colona VL, Mehriani-Shai R, Watt JL, Luzzatto L, Novelli G. COVID-19 2022 update: Transition of the pandemic to the endemic phase. *Human Genomics*. 2022;16(1):19. doi:10.1186/s40246-022-00392-1
29. Chung Y, Lam C, Tan P, Tsang H, Wong S. Comprehensive review of COVID-19: Epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8155. doi:10.3390/ijms25158155
30. Hovornyan AV, Ilashchuk T. Long-term sequelae of coronavirus disease: Long COVID-19 and cardiovascular outcomes (a literature review). *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(3):223-233. doi:10.14739/2310-1210.2024.3.292858
31. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, Vaca McGhie D, Mwangi J, Pervan B, Narula J, Pineiro D, Pinto F. The heart of the world. *Global Heart*. 2024;19(1):11. doi:10.5334/gh.1288
32. Kovtun GI, Orlova N. Cardiovascular diseases in Ukraine: Results of a retrospective analysis of the morbidity and current problems of its monitoring. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(3):447-454. doi:10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-16
33. Kovtun GI, Orlova N. Analysis of the burden of cardiovascular diseases in Ukraine in 1990-2019. *Wiadomości Lekarskie*. 2023;76(4):751-757. doi:10.36740/WLek202304108
34. Navarese EP, Grzelakowska K, Mangini F, Kubica J, Banach M, Benn M, Binder CJ, Borén J, Catapano A, Kronenberg F, Mallat Z, Moulin P, Öörni K, Ray KK,

- Roeters van Lennep JE, Romeo S, Tokgozoglu L, von Eckardstein A, Zambon A. The spoils of war and the long-term spoiling of health conditions of entire nations. *Atherosclerosis*. 2022;352:76-79. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012
35. Yong S. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021;53(10):737-754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397
36. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, ... Steves C. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y
37. Lledó GM, Sellares J, Brotons C, Sans M, Antón JD, Blanco J, Clotet B. Post-acute COVID-19 syndrome: A new tsunami requiring a universal case definition. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(3):315-318. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.015
38. Gutzeit J, Weiß M, Nürnberger C, Lemhöfer C, Appel KS, Pracht E, Joraschky P. Definitions and symptoms of the post-COVID syndrome: An updated systematic umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2025;275(1):129-140. doi:10.1007/s00406-024-01868-y
39. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. Long Covid defined. *The New England Journal of Medicine*. 2024;391(18):1746-1753. doi:10.1056/NEJMs2408466
40. Luo D, Ma K, Wen W, Huang S, Chen W, Zhang X, Ma L, Li H, Liu Z. Prevalence and risk factors for persistent symptoms in individuals with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024;30(3):328-335. doi:10.1016/j.cmi.2023.10.016
41. Hou Y, Wang L, Zhao J, Wang M, Gao F, Wang S, Wu X, Wang J. Global prevalence of long COVID, its subtypes, and risk factors: An updated systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(9):ofaf533. doi:10.1093/ofid/ofaf533

42. Tran VT, Porcher R, Pane I. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nature Communications*. 2022;13:1812. doi:10.1038/s41467-022-29513-z
43. Cornelissen MEB, Haarman MM, Twisk JWR, van den Borst B, Gosker HR, van der Palen J, Schermer TR. The progression of symptoms in post COVID-19 patients: A multicentre, prospective, observational cohort study. *Biomedicines*. 2024;12(11):2493. doi:10.3390/biomedicines12112493
44. Sugiyama A, Takafuta T, Sato T, Ohira T, Komaki H, Igarashi M. Natural course of post-COVID symptoms in adults and children. *Scientific Reports*. 2024;14:3884. doi:10.1038/s41598-024-54397-y
45. Meierkord A, Zeeb H, Anagnostopoulos A. Post-infection symptoms up to 24 months after COVID-19: A matched cohort study in Berlin, Germany. *Frontiers in Public Health*. 2025;13:1513664. doi:10.3389/fpubh.2025.1513664
46. Rahmati M, Udeh R, Kang J, Dolja-Gore X, McEvoy M, Kazemi A, Soysal P, Smith L, Kenna T, Fond G, Boussat B, Nguyen DC, Do H, Tran BX, Veronese N, Yon DK. Long-term sequelae of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of symptoms 3 years post-SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2025;97(6):e70429. doi:10.1002/jmv.70429
47. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Florencio LL, Navarro-Pardo E, Rodríguez-Jiménez J, Torres-Macho J, Pellicer-Valero O. Clustering analysis reveals different profiles associating long-term post-COVID symptoms, COVID-19 symptoms at hospital admission and previous medical co-morbidities in previously hospitalized COVID-19 survivors. *Infection*. 2023;51(1):61-69. doi:10.1007/s15010-022-01822-x
48. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, Lambert JS, O'Broin C, Feeney ER, De Barra E, Doran P, Mallon PW. Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(4):ofac060. doi:10.1093/ofid/ofac060

49. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, Bergquist T, Loomba JJ, Callahan TJ, Laraway B, Antonescu C, Coleman B, Gargano M, Wilkins KJ, Cappelletti L, Fontana T, Ammar N, Antony B, Murali TM. Generalisable long COVID subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine*. 2023;87:104413. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104413
50. Arango-Ibanez JP, Córdoba-Melo BD, Gutiérrez Posso JM, Barbosa-Rengifo MM, Herrera CJ, Quintana Da Silva MA, Buitrago AF, Coronel Gilio ML, Pow-Chong-Long F, Gómez-Mesa J. Long COVID clusters of symptoms persist beyond two years after infection: Insights from the CARDIO COVID 20-21 registry. *Viruses*. 2024;16(7):1028. doi:10.3390/v16071028
51. Kapusta J, Sinnadurai S, Babicki M, Meijers WC, Kołat D, Manintveld OC, Jankowski P. Predictors of cardiovascular symptoms among long COVID patients: Data from the Polish Long COVID Cardiovascular (PoLoCOV-CVD) study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(3):956. doi:10.3390/jcm14030956
52. Stein SR, Dickey JM, Platt AP, Ramos-Benitez MJ, Lach IA, Babyak AL, ... Chertow D. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612(7941):758-763. doi:10.1038/s41586-022-05542-y
53. Maccio U, Zinkernagel AS, Schuepbach R, Probst-Müller E, Frontzek K, Brugger SD. Long-term persisting SARS-CoV-2 RNA and pathological findings: Lessons learnt from a series of 35 COVID-19 autopsies. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:778489. doi:10.3389/fmed.2022.778489
54. Caniego-Casas T, Martínez-García L, Alonso-Riaño M, Pizarro D, Carretero-Barrio I, Martínez-de-Castro N. RNA SARS-CoV-2 persistence in the lung of severe COVID-19 patients: A case series of autopsies. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:824967. doi:10.3389/fmicb.2022.824967
55. Zuo W, Zhang L, Li C, Xu X. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: A cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*. Advance online publication. 2024. doi:10.1016/S1473-3099(24)00171-3

56. Yu S, Li J, Wang H, Zhang X. Persistence of SARS-CoV-2 colonization and high expression of inflammatory factors in cardiac tissue 6 months after COVID-19 recovery: A prospective cohort study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. Advance online publication. 2024. doi:10.21037/cdt-23-381
57. Peluso MJ, Ryder D, Flavell RR, Wang Y, Levi J, LaFranchi BH, ... Henrich T. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. *Science Translational Medicine*. 2024;16(754):eadk3295. doi:10.1126/scitranslmed.adk3295
58. Prakash S, Karan S, Lekbach Y, Tifrea DF, Figueroa CJ, Ulmer JB. Insights into persistent SARS-CoV-2 reservoirs in chronic long COVID. *Viruses*. 2025;17(10):1310. doi:10.3390/v17101310
59. Rohrhofer J, Graninger M, Lettenmaier L, Schweighardt J, Gentile SA, Koidl L, Gschirr B, Tittlbach H, Gattinger P, Körmöczi U. Association between Epstein-Barr virus reactivation and development of long-COVID fatigue. *Allergy*. 2023;78(1):297-299. doi:10.1111/all.15471
60. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: A pilot observational study. *Rheumatology International*. 2022;42:1523-1530. doi:10.1007/s00296-022-05146-9
61. Gáspár Z, Szabó BG, Ceglédi A. Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *GeroScience*. 2025;47:167-187. doi:10.1007/s11357-024-01323-9
62. Hoeggerl AD, Nunhofer V, Lauth W, Badstuber N, Held N, Zimmermann G, Buttinger A, Wagner T, Körmöczi U. Epstein-Barr virus reactivation is not causative for post-COVID-19-syndrome in individuals with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 disease course. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23:800. doi:10.1186/s12879-023-08820-w
63. Tarasco MC, Iacomino N, Mantegazza R. COVID-19, Epstein-Barr virus reactivation and autoimmunity: Casual or causal liaisons? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 58(5), 508-516. 2025. doi:10.1016/j.jmii.2025.03.014

64. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Volk H. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nature Communications*. 2022;13:5104. doi:10.1038/s41467-022-32507-6
65. Vernon SD, Zheng T, Do H, Marconi VC, Jason LA, Singer NG, Czaja AS. Incidence and prevalence of post-COVID-19 myalgic encephalomyelitis: A report from the observational RECOVER-Adult study. *Journal of General Internal Medicine*. 2025;40(5):1085-1094. doi:10.1007/s11606-024-09290-9
66. Komaroff AL. Causes of symptoms and symptom persistence in long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(8):102259. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102259
67. Talwar S, Harker JA, Openshaw PJM, Thwaites R. Autoimmunity in long COVID. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(4):1082-1094. doi:10.1016/j.jaci.2025.02.005
68. Wilhelm F, Cadamuro J. Autoantibodies in long COVID: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. Advance online publication. 2025. doi:10.1016/S1473-3099(25)00411-6
69. Hofmann S, Lucio M, Wallukat G, Hohberger B. Functional autoantibodies targeting G-protein-coupled receptors and their clinical phenotype in patients with long-COVID. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(14):6746. doi:10.3390/ijms26146746
70. Han E, Müller-Zlabinger K, Hasimbegovic E, Poschenreithner L, Kastner N, Maleiner B, Kittl M, Birner-Gruenberger R, Bileck A, Kosiol J. Circulating autoantibodies against vasoactive biomarkers related to orthostatic intolerance in long COVID patients compared to no-long-COVID populations: A case-control study. *Biomolecules*. 2025;15(2):300. doi:10.3390/biom15020300
71. Simón-Rueda A, Sánchez-Menéndez C, Casado G, Fuertes D, Murciano-Antón MA, Mateos E, Carretero MD, Brocos MJ, Gómez-Bueno M, García-Álvarez A. Immune dysregulation and endothelial dysfunction associate with a pro-thrombotic

- profile in long COVID. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1613195. doi:10.3389/fimmu.2025.1613195
72. Tang N, Ford JM, Dal Bon K. 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
73. Cimmino G, D'Elia S, Morello M, Titolo G, Luisi E, Solimene A, De Angelis E, De Vita A, Russo V. Cardio-pulmonary features of long COVID: From molecular and histopathological characteristics to clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(16):7668. doi:10.3390/ijms26167668
74. Arab Z, Shayanfar N, Rahbardar Mojaver M, Khormali M, Boskabady MH. Cardiopulmonary crosstalk in long COVID: A systematic review of emerging evidence. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25(1):742. doi:10.1186/s12872-025-05185-7
75. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone S. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1203472. doi:10.3389/fphys.2023.1203472
76. Ahmed AI, Saad JM, Han Y, Alahdab F, Malahfji M, Nabi F, Nasr L, Reza N, Villines TC, Al-Mallah M. Coronary microvascular health in patients with prior COVID-19 infection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(12):2153-2155. doi:10.1016/j.jcmg.2022.07.006
77. Johansson RS, Loewenstein D, Lodin K, Bruchfeld J. Long-term coronary microvascular and cardiac dysfunction after severe COVID-19 hospitalization. *JAMA Network Open*. 2025;8(6):e2514411. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.14411
78. Negrut N, Menegas G, Kampiotti S, Bourelou M, Kopanyi F, Hassan FD, Mirea O. The multisystem impact of long COVID: A comprehensive review. *Diagnostics*. 2024;14(3):244. doi:10.3390/diagnostics14030244
79. Korobova ZR, Arsentieva NA, Lyubimova NE, Totolian A. Redefining normal: Cytokine dysregulation in long COVID and the post-pandemic healthy donors.

- International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(17):8432. doi:10.3390/ijms26178432
80. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, Tabacof L, Malhotra D, Powell CA, Chang SE, Mao T. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623:139-148. doi:10.1038/s41586-023-06651-y
81. Yin K, Wang Z, Benlarbi M, Wang S, McAlister E, Xiong S, Chua BY, Zaunders J, Kelleher AD, Rowntree LC. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nature Immunology*. 2024;25:218-229. doi:10.1038/s41590-023-01724-6
82. Phetsouphanh C, Jacka B, Ballouz S, Jackson KJL, Wilson DB, Manandhar B, Torres-Ruiz JJ, Leahy TR, Wouters E, Matthews EJ, Matthews G. Improvement of immune dysregulation in individuals with long COVID at 24-months following SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*. 2024;15:3315. doi:10.1038/s41467-024-47720-8
83. Ganesh R, Niven AS, Nehra M, Buras MR, Anaya E. Pro-inflammatory cytokine profiles of patients with long COVID differ by SARS-CoV-2 variant epoch: A cohort study. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2024;15:21501319241254751. doi:10.1177/21501319241254751
84. Zhang D, Zhou Y, Ma Y, Chen P, Tang J, Yang B, Li H. Gut microbiota dysbiosis correlates with long COVID-19 at one-year after discharge. *Journal of Korean Medical Science*. 2023;38:e120. doi:10.3346/jkms.2023.38.e120
85. Oh S, An S, Park K, Lee S, Han YM, Koh S, Kim JS. Gut microbial signatures in long COVID: Potential biomarkers and therapeutic targets. *Infectious Diseases and Therapy*. 2025;14(7):1461-1475. doi:10.1007/s40121-025-01167-6
86. Caliman-Sturdza OA, Hamamah S, Iatcu OC, Lobiuc A, Bosancu A. Microbiome and long COVID-19: Current evidence and insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(20):10120. doi:10.3390/ijms262010120
87. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim P. Autonomic dysfunction in “long COVID”: Rationale, physiology and

- management strategies. *Clinical Medicine*. 2021;21(1):e63-e67. doi:10.7861/clinmed.2020-0896
88. Fedorowski A. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2023;20(5):281-282. doi:10.1038/s41569-023-00842-w
89. Marques KC, Quaresma JS, Falcão L. Cardiovascular autonomic dysfunction in “Long COVID”: Pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1256512. doi:10.3389/fcvm.2023.1256512
90. Allendes FJ, Díaz HS, Ortiz FC, Marcus NJ, Quintanilla R, Inestrosa NC. Cardiovascular and autonomic dysfunction in long-COVID syndrome and the potential role of non-invasive therapeutic strategies on cardiovascular outcomes. *Frontiers in Medicine*. 2023;9:1095249. doi:10.3389/fmed.2022.1095249
91. Park J, Park S, Kim N, Lee Y, Chang Y, Song T. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with COVID-19: A narrative review. *Medicina*. 2024;60(8):1325. doi:10.3390/medicina60081325
92. Cantrell C, Sanders H, Brophy C. Post-COVID postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): A new phenomenon. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1297964. doi:10.3389/fneur.2024.1297964
93. Cherneva R, Cherneva Z, Youroukova V, Kadiyska T, Valev D, Hayrula-Manaf E. Autonomic dysfunction and low cardiorespiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome. *Biomedicines*. 2025;13(5):1138. doi:10.3390/biomedicines13051138
94. Tavee, J. Current concepts in long COVID-19 brain fog and postural orthostatic tachycardia syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024;133(5):522-530. doi:10.1016/j.anai.2024.08.008
95. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, myocarditis and pericarditis. *Circulation Research*. 2023;132(10):1302-1319. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321878

96. Kovalenko VM, Nesukai OH, Titova NS, Cherniuk SV, Kyrychenko RM, Hiresh YY. COVID-19-асоційований міокардит: власний досвід патогенетичного лікування. Український кардіологічний журнал. 2021;28(3):9-19. doi:10.31928/1608-635X-2021.3.919
97. Cotet I, Mateescu D, Ilie A, Guse C, Pah A, Badalica-Petrescu M. Systematic review and meta-analysis of myocarditis prevalence and diagnostics in COVID-19: Acute, post-COVID, and MIS-C (2020-2025). *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(19):7008. doi:10.3390/jcm14197008
98. Georgiadis M, Akyol N, Kamper L, Nadem-Boueini N, Ziakos A, Haage P, Seyfarth M. Long-term myocardial involvement and outcome in the post-COVID-19 condition. *COVID*. 2025;5(11):193. doi:10.3390/covid5110193
99. Dini FL, Baldini U, Bytyçi I, Pugliese NR, Bajraktari G, Henein M. Acute pericarditis as a major clinical manifestation of long COVID-19 syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2023;374:129-134. doi:10.1016/j.ijcard.2022.12.019
100. Aydın S, Özmen M, Doru H, Tonkaz G, Çırçır MN, Demirtaş AO. Prevalence, risk factors, prognosis, and management of pericardial effusion in COVID-19. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(9):368. doi:10.3390/jcdd10090368
101. Butler O, Raisi-Estabragh Z, Han Y, Frenz AK, Harz C, Kelle S, Schulz-Menger J, Michel A. Epidemiology of myocarditis following COVID-19 or influenza and use of diagnostic assessments. *Open Heart*. 2024;11(2):e002947. doi:10.1136/openhrt-2024-002947
102. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, Di Maio M, Iannece P, Damato A, Esposito G. COVID-19 and acute coronary syndromes: From pathophysiology to clinical perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:4936571. doi:10.1155/2021/4936571
103. Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, Costola G, Roncon L. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-

- analysis. *International Journal of Cardiology*. 2023;372:138-143. doi:10.1016/j.ijcard.2022.12.032
104. Skonieczna K, Wiciun O, Pinkowska K, Dominiak T, Grzelakowska K, Kasprzak M, Bednarski J, Zembala M, Kryza R. COVID-19-related pathologies in coronary angiography in patients with acute coronary syndromes. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(11):3672. doi:10.3390/jcm14113672
105. Buheruk VV, Voloshyna OB, Balashova I. Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19). *Запорізький медичний журнал*. 2021;23(4):555-566. doi:10.14739/2310-1210.2021.4.211033
106. Drakos S, Chatzantonis G, Bietenbeck M, Velthuis B, Güßefeld J, Bönner F, Maintz D, Kelm M. A cardiovascular magnetic resonance imaging-based pilot study to assess coronary microvascular disease in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11:15667. doi:10.1038/s41598-021-95277-z
107. Vallejo Camazón N, Teis A, Martínez Membrive MJ, Llibre C, Bayés-Genís A. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022;75(5):444-446. doi:10.1016/j.rec.2021.10.010
108. Doeblin P, Steinbeis F, Scannell CM, Oswald HS, Richter U, Lurz P, Schuster A, Rolf A. Quantitative analysis of potential coronary microvascular disease in suspected long-COVID syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:877416. doi:10.3389/fcvm.2022.877416
109. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf R. Cardiac arrhythmias in post-COVID syndrome: Prevalence, pathology, diagnosis, and treatment. *Viruses*. 2023;15(2):389. doi:10.3390/v15020389
110. Mouram S, Pannone L, Gauthey A, Sorgente A, Vergara P, Bisignani A, Conte G. Incidence and predictors of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:908177. doi:10.3389/fcvm.2022.908177
111. Amir-Kabirian B, Annie FH, Koontz M. Sinus tachycardia following COVID-19 and its implications. *Cureus*. 2024;16(3):e57320. doi:10.7759/cureus.57320

112. Mallick D, Goyal L, Chourasia P, Zapata MR. COVID-19 induced postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): A review. *Cureus*. 2023;15(3):e36955. doi:10.7759/cureus.36955
113. Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Pasquetto G. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2023;28(4):859-864. doi:10.1007/s10741-022-10292-0
114. Salah HM, Fudim M, O'Neil ST, Manna A, Chute CG, Caughey M. Post-recovery COVID-19 and incident heart failure in the National COVID Cohort Collaborative (N3C) study. *Nature Communications*. 2022;13:4117. doi:10.1038/s41467-022-31834-y
115. Lee S, Hwang SH, Park S, Son Y, Kim S, Kim HJ, ... Yon D. Burden of cardiovascular outcomes after SARS-CoV-2 infection in South Korea and Japan: A binational population-based cohort study. *Circulation*. 2025;152(1):11-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073086
116. Curtiaud A. Long-term cardiovascular complications in COVID-19 survivors according to disease severity. *Scientific Reports*. 2025;15:21711. doi:10.1038/s41598-025-21711-1
117. Gröschel J, Grassow L, van Dijck P, Bhoyroo Y, Blaszczyk E. Trajectories of functional and structural myocardial parameters in post-COVID-19 syndrome- Insights from mid-term follow-up by cardiovascular magnetic resonance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11:1357349. doi:10.3389/fcvm.2024.1357349
118. Heyniger JL, Gil KE, Klamer BG, Hor KN, Lee S, Ledingham L. Myocardial inflammation and fibrosis are associated with reduced strain in collegiate athletes recovering from SARS-CoV-2. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2023;16(11):1485-1487. doi:10.1016/j.jcmg.2023.04.005
119. Moll-Bernardes RJ, Campos CAP, Braga FGM. New insights on the mechanisms of myocardial injury in hypertensive patients with COVID-19. *Journal of Clinical Immunology*. 2023;43(7):1300-1314. doi:10.1007/s10875-023-01523-6
120. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Pasquetto G. Risk of incident new-onset arterial hypertension after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis.

- High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2023;30(3):227-233. doi:10.1007/s40292-023-00574-5
121. Zhang V, Fisher M, Hou W, Zhang L, Duong T. Incidence of new-onset hypertension post-COVID-19: Comparison with influenza. *Hypertension*. 2023;80(10):2135-2148. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21174
122. Angeli F, Zappa M. Global burden of new-onset hypertension associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2024;119:31-33. doi:10.1016/j.ejim.2023.10.016
123. Vyas P, Joshi D, Sharma V, Parmar M, Vadodariya J, Patel K. Incidence and predictors of development of new onset hypertension post COVID-19 disease. *Indian Heart Journal*. 2023;75(5):347-351. doi:10.1016/j.ihj.2023.06.002
124. Boparai MS, Gordon J, Bajrami S, Alamuri T, Lee R, Duong T. Incidence and risk factors of new-onset hypertension up to 3 years post SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*. 2025;15:28728. doi:10.1038/s41598-025-14617-5
125. Schmidt-Lauber C, Schmidt EA, Hänzelmann S, Petersen EL, Behrendt C, Twerenbold R, Blankenberg S, Huber TB, Wenzel U. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *Journal of Hypertension*. 2023;41(11):1721-1729. doi:10.1097/HJH.0000000000003522
126. Teymourzadeh A, Abramov D, Norouzi S, Grewal D. Infection to hypertension: A review of post-COVID-19 new-onset hypertension prevalence and potential underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1609768. doi:10.3389/fcvm.2025.1609768
127. Alshaikh AA, Alyazidi HAM, Al Nuwayhidh AMM, Madkhali AMM, Alshehri ASS, Alshahrani SA, Alqahtani AA, Ghazy R. New-onset hypertension following COVID-19 among Aseer residents, Kingdom of Saudi Arabia; community-based screening. *International Journal of General Medicine*. 2025;18:6469-6481. doi:10.2147/IJGM.S532972
128. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, Enache A, Cut T. Evidence of pulmonary hypertension after SARS-CoV-2

- infection in subjects without previous significant cardiovascular pathology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):199. doi:10.3390/jcm10020199
129. Erdem K. Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of post-COVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology. *Heart & Lung*. 2023;57:75-79. doi:10.1016/j.hrtlng.2022.08.023
130. Taha HA, Abdelmaksoud AH, Mohamed SA, El-Kholy RR, El-Shamy AE, Elrefaey A. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2023;17:27. doi:10.1186/s43168-023-00201-w
131. Oktaviono YH, Mulia EPB, Luke K, Nugraha D, Maghfirah I. Right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension in COVID-19: A meta-analysis of prevalence and its association with clinical outcome. *Archives of Medical Science*. 2022;18(5):1169-1180. doi:10.5114/aoms/136342
132. Eroume à Egom EE, Mahjoub H, Pibarot P, Galiè N, Humbert M, Stenmark K. From acute SARS-CoV-2 infection to pulmonary hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:1023758. doi:10.3389/fphys.2022.1023758
133. Halawa S, Pullamsetti SS, Bangham CRM, Stenmark KR, Dorfmueller P, Frid MG, Butrous G, Morrell NW, de Jesus Perez VA, Stuart DI, O'Gallagher K, Shah AM, Aguib Y, Yacoub M. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: A global perspective. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(5):314-331. doi:10.1038/s41569-021-00640-2
134. Reddy SA, Newman J, Leavy OC, Ghani H, Pepke-Zaba J, Cannon JE, Sheares KK, Taboada D, Bunclark K, Lawrie A, Sudlow CL, Berry C, Wild JM, Mitchell JA, Quint J, Rossdale J, Price L, Howard LS, Wilkins M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is an uncommon complication of COVID-19: UK national surveillance and observational screening cohort studies. *European Respiratory Journal*. 2024;64(2):2301742. doi:10.1183/13993003.01742-2023
135. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Connolly A, Lindh M, Fors Connolly A. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism,

- and bleeding after covid-19: Nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069590. doi:10.1136/bmj-2021-069590
136. Sjöland H, Lindgren M, Toska T, Åsvold BO, Haug E. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis after COVID-19: Long-term risk in a population-based cohort study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(5):100284. doi:10.1016/j.rpth.2023.100284
137. Katsoularis, I. Long-term risk of venous thromboembolism after COVID-19 mainly related to intensive care unit stay based on findings of a self-controlled case series study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(7):102210. doi:10.1016/j.rpth.2023.102210
138. Bagheri E, Bahrami H, Moravvej Z, Bagheri F. Prevalence and risk factors of venous and arterial thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Tehran University Heart Center*. 2023;18(3):152-162. doi:10.18502/jthc.v18i3.14110
139. Doutrelon C, Caré W, De Charry F, Bussi re A, Chaumais M, Chousterman BG. Long-term outcomes of COVID-19-associated pulmonary embolism: A French single-center retrospective study with one-year follow-up. *Thrombosis Update*. 2023;14:100156. doi:10.1016/j.tru.2023.100156
140. Su rez-Castillejo C, Calvo N, Preda L, Mart n-Velasco C, Tato D, Ben tez ID, Barber  J. Cardiopulmonary complications after pulmonary embolism in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):7270. doi:10.3390/ijms25137270
141. Zuin M, Mazzitelli M, Rigatelli G, Battisti V. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *European Stroke Journal*. Advance online publication. 2023. doi:10.1177/23969873231190432
142. Sychoy OS, Stasyshena O. Демографічні й антропометричні фактори формування та змін перебігу фібриляції передсердь після перенесеної інфекції COVID-19. *Український кардіологічний журнал*. 2023;30(3-4):20-28. doi:10.31928/2664-4479-2023.3-4.2028

143. Перцева ТО, Габшидзе Н. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Український пульмонологічний журнал. 2023;31(2):24-28. doi:10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28
144. Kopp K, Motloch LJ, Lichtenauer M, Boxhammer E, Hoppe UC, Berezin AE, Gareeva D, Lakman I, Agapitov A, Sadikova L, Timiryanova V, Davtyan P, Badykova E. Sex differences in long-term cardiovascular outcomes and mortality after COVID-19 hospitalization during Alpha, Delta and Omicron waves. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(22):6636. doi:10.3390/jcm13226636
145. Santoro F, Núñez-Gil IJ, Viana-Llamas MC, Alfonso-Rodríguez E, Uribarri A, Becerra-Muñoz VM, ... Brunetti N. Risk prediction of major cardiac adverse events and all-cause death following COVID-19 hospitalization at one year follow-up: The HOPE-2 score. *European Journal of Internal Medicine*. 2024;124:108-114. doi:10.1016/j.ejim.2024.03.002
146. Romero Starke K, Kaboth P, Rath N, Reissig D, Kaempf D, Nienhaus A. Cardiovascular disease risk after a SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2024;89(3):106215. doi:10.1016/j.jinf.2024.106215
147. Velásquez García HA, Wong S, Jeong D, Binka M, Naveed Z, Wilton J, Hawkins NM, Janjua N. Risk of major adverse cardiovascular events after SARS-CoV-2 infection in British Columbia: A population-based study. *The American Journal of Medicine*. 2025;138(3):524-531.e34. doi:10.1016/j.amjmed.2024.04.010
148. Lu JY, Hou W, Li X, Zhou Y, Liu J, Duong T. Long term outcomes of patients with chronic kidney disease after COVID-19 in an urban population in the Bronx. *Scientific Reports*. 2025;15:90153. doi:10.1038/s41598-025-90153-6
149. Ortega-Paz L, Arévalos V, Fernández-Rodríguez D, Jiménez-Díaz V, Bañeras J, Jara V. One-year cardiovascular outcomes after coronavirus disease 2019: The cardiovascular COVID-19 registry. *PLOS ONE*. 2022;17(12):e0279333. doi:10.1371/journal.pone.0279333

150. Renda G, Ricci F, Spinoni EG, Grisafi L, D'Ardes D, Mennuni M, Tana C, Rognoni A, Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M, De Vecchi S, Gallina S, Pierdomenico SD, Cipollone F. Predictors of mortality and cardiovascular outcome at 6 months after hospitalization for COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):729. doi:10.3390/jcm11030729
151. Mojón-Álvarez D, Giralt T, Carreras-Mora J, Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Soler C, Cabero P, Pérez-Fernández S, Vaquerizo B. Baseline NT-proBNP levels as a predictor of short- and long-term prognosis in COVID-19 patients: A prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24:58. doi:10.1186/s12879-024-08980-3
152. Nguyen N, Nguyen H, Ukoha C, Hoang L, Patel C, Ikram FG, Acharya P, Dhillon A. Relation of interleukin-6 levels in COVID-19 patients with major adverse cardiac events. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2022;35(1):6-9. doi:10.1080/08998280.2021.1961571
153. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, Idzko M, Alter P, Seitz T, Ott C, Gleiß A, Zwick R. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0258351. doi:10.1371/journal.pone.0258351
154. Fan BE, Wong SW, Sum CLL, Lim GH, Leung BP, Tan CW, Ramanathan K, Dalan R, Cheung C, Lim XR, Lim JCS, Koh JWC, Loh CY, Lim WH, Arjandas J, Yau T, Sewa DW, Ng CH, Yong M. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *American Journal of Hematology*. 2022;97(7):915-923. doi:10.1002/ajh.26575
155. Asimakos AT, Vassiliou AG, Keskinidou C, Spetsioti S, Antonoglou A, Vrettou CS, Mourelatos P, Diamantopoulos A, Pratikaki M, Athanasiou N, Jahaj E, Gallos P, Kotanidou A, Dimopoulou I, Orfanos SE. Persistent endothelial lung damage and impaired diffusion capacity in Long COVID. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(9):1351. doi:10.3390/jpm13091351

156. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C, Patterson EK, Cepinkas G, Seney SL, Dobretzberger V, Miholits M, Webb B, Fraser D. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Molecular Medicine*. 2022;28:122. doi:10.1186/s10020-022-00548-8
157. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt S. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: A scoping review. *EBioMedicine*. 2023;91:104552. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104552
158. Kunal S, Gupta MD, Faizuddin M, Girish M, Bansal A, Batra V, Safal S, Muduli S. Serial evaluation of biventricular function in COVID-19 recovered patients using speckle tracking echocardiography. *Indian Heart Journal*. 2024;76(4):297-302. doi:10.1016/j.ihj.2024.08.002
159. Zhou B, Zhang Y, Han S, Zhang J, Song L. Myocardial dysfunction and risk of Long COVID in patients recovered from mild and moderate COVID-19. *Echocardiography*. 2025;42(3):e70120. doi:10.1111/echo.70120
160. Günlü S, Arpa A, Aktan A, Güzel T, Kılıç R, Kayan F, Işık MA, Çelikten M, Arslan B, Karahan M. Evaluation of right ventricular global longitudinal strain in COVID-19 patients after intensive care unit discharge. *International Journal of the Cardiovascular Academy*. 2023;9(2):42-47. doi:10.4274/ijca.2023.88598
161. Krljanac G, Asanin M, Viduljevic M, Stankovic S, Simatovic K, Lasica R, Nedeljkovic-Arsenovic O, Maksimovic R, Zagorac S, Savic-Radojevic A, Djukic T, Stevanovic G, Pavlovic V. Cardiovascular manifestations of patients with Long COVID. *Diagnostics*. 2025;15(14):1771. doi:10.3390/diagnostics15141771
162. Chochkova-Bukova LA, Funken D, Bukova M, Genova KZ, Ali S, Stoencheva S, Paskaleva IN, Halil Z, Neicheva I, Shishmanova A, Kelly KS, Ivanov I. Cardiac MRI with late gadolinium enhancement shows cardiac involvement 3-6 months after severe acute COVID-19 similar to or worse than PIMS. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1115389. doi:10.3389/fcvm.2023.1115389
163. Hupin D, Pichot V, Bäck M, Nygren-Bonnier M, Reistam U, Runold M, Dupré C, Da Costa A, Romeyer C, Roche F, Ståhlberg M, Fedorowski A. Screening for

- postural orthostatic tachycardia syndrome using 24-hour electrocardiogram recording in patients with long coronavirus disease. *Heart Rhythm* O2. 2025;6(7):949-955. doi:10.1016/j.hroo.2025.04.011
164. Chlabicz M, Chlabicz S, Jamiołkowski J, Klimiuk K, Snarska KK, Lipska K, Szpakowicz A, Kondraciuk M, Hrynkiewicz R. Cardiovascular risk and the COVID-19 pandemic: A population-based and case-control studies. *Population Health Metrics*. 2024;22:18. doi:10.1186/s12963-024-00338-w
165. Rief M, Eichinger M, West D, Klivinyi C, Bornemann-Cimenti H. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: A cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2023;13:11452. doi:10.1038/s41598-023-38732-3
166. Lione C, Sorodoc V, Haliga RE, Bologna C, Ceasovschih A, Sirbu O, Petris AO, Gavril RS, Leca DA, Petris AR, Bed rule AG. Cardiac biomarkers and risk scores in relation with history of atherosclerotic cardiovascular disease in patients admitted with COVID-19: The experience of an Eastern European center. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5671. doi:10.3390/jcm11195671
167. Zdanyte M, Martus P, Nestele J, Bild A, Mizera L, Glatthaar A, Kittel M, Schnuck S, Sueselbeck T. Risk assessment in COVID-19: Prognostic importance of cardiovascular parameters. *Clinical Cardiology*. 2022;45(9):943-951. doi:10.1002/clc.23883
168. Мельник ВП, Панасюк ОВ, Садова-Андріанова ГВ, Загута ЮБ, Антонюк ІВ, Слюсарчук ІО, Мельник І. Постковідний синдром. *Запорізький медичний журнал*. 2022;24(6):701-709. doi:10.14739/2310-1210.2022.6.252741
169. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Judd J, Givon L, Falaschi Z, Ruzieh M, Vadiveloo T, Oni O, Kar S, Oikonomou EK, Skamagki G, Vassiliou GS. Cardiovascular disease as part of Long COVID: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025;32(6):485-498. doi:10.1093/eurjpc/zwae070
170. Cacciatore S, Andaloro S, Bernardi M, Oterino Manzananas A, Spadafora L, Figliozzi S, Troya J, Terenzi R, Peyracchia M, Di Monaco A. Chronic

- inflammatory diseases and cardiovascular risk: Current insights and future strategies for optimal management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(7):3071. doi:10.3390/ijms26073071
171. Lai Y, Liu S, Manachevakul S, Lee TA, Kuo C. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1085988. doi:10.3389/fmed.2023.1085988
172. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR, Alshukairi AN, Rabaan A. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Reviews in Medical Virology*. 2023;33(2):e2424. doi:10.1002/rmv.2424
173. Jacobs LMC, Wintjens MSJN, Nagy M, Willems LH, ten Cate H, Spronk HMH, van Bussel BCT, van de Poll MCG, van der Horst ICC, Warlé M. Biomarkers of sustained systemic inflammation and microvascular dysfunction associated with post-COVID-19 condition symptoms at 24 months after SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1182182. doi:10.3389/fimmu.2023.1182182
174. Wang K, Khoramjoo M, Srinivasan K, Gordon PMK, Mandal R, Jackson D, Dayama G, Li M, Rodrigues A, O'Neil A, Oudit GY, Wishart D. Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. *Cell Reports Medicine*. 2023;4(11):101254. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101254
175. Hou Z, Ming J, Wang J, Zhang Y, Zhang J. Potential biomarkers for predicting the risk of developing into long COVID after COVID-19 infection. *Immunity, Inflammation and Disease*. Advance online publication. 2025. doi:10.1002/iid3.70137
176. Yang Y, Ling M, Chen S, Lin Y, You S, Lu T, Cheng Y, Liao C. Biomarker-based risk assessment strategy for long COVID: Leveraging spike protein and proinflammatory mediators to inform broader postinfection sequelae. *Viruses*. 2025;17(9):1215. doi:10.3390/v17091215
177. Welsh P, Kimenai DMK, Shah ASV, Gadd DA, Marioni RE, Woodward M, Trompet S, de Craen AJM, Jukema JW, Packard CJ, Hayward C, Price JF. Multiple

- cardiac biomarkers to improve prediction of cardiovascular events: Findings from the Generation Scotland Scottish Family Health Study. *Clinical Chemistry*. 2024;70(2):403-413. doi:10.1093/clinchem/hvad205
178. Nazir A, Nazir A, Afzaal U, Aman S, Sadiq SUR, Akah OZ, Qing H. Advancements in biomarkers for early detection and risk stratification of cardiovascular diseases: A literature review. *Health Science Reports*. 2025;8(5):e70878. doi:10.1002/hsr2.70878
179. la Roi-Teeuw HM, van Smeden M, Geersing G, Klungel OH, Rutten FH, Souverein PC. Incidence and individual risk prediction of post-COVID-19 cardiovascular disease in the general population: A multivariable prediction model development and validation study. *European Heart Journal Open*. 2023;3(6):oead101. doi:10.1093/ehjopen/oead101
180. Koyama AK, Imperatore G, Rolka DB, Lundeen E, Rutkowski RE, Jackson SL, He S, Kuklina EV, Park S, Pavkov M. Risk of cardiovascular disease after COVID-19 diagnosis among adults with and without diabetes. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(13):e029696. doi:10.1161/JAHA.123.029696
181. Lu JY, Lu JY, Wang SH, Duong KS, Hou W, Duong T. New-onset cardiovascular diseases post SARS-CoV-2 infection in an urban population in the Bronx. *Scientific Reports*. 2024;14:31451. doi:10.1038/s41598-024-82983-7
182. Lim JT, Wee LE, Tay AT, Pang D, Chiew CJ, Ong B, Lye DCB, Tan K. Long-term cardiovascular, cerebrovascular, and other thrombotic complications in COVID-19 survivors: A retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;78(1):70-79. doi:10.1093/cid/ciad469
183. Wee LE, Lim JT, Tay AT, Pang D, Chiew CJ, Chia YW, Lim SL, Yap J, Ong B, Lye DCB, Tan K. Long-term cardiovascular, cerebrovascular, and thrombotic complications after SARS-CoV-2-Omicron infection: A retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024;30(10):1319-1326. doi:10.1016/j.cmi.2024.06.011
184. Ojeda-Fernández L, Baviera M, Foresta A, Tettamanti M, Zambon A, Macaluso G, Schena S, Leoni O, Fortino I, Roncaglioni MC. Impact of first and second/third

- wave of COVID-19 pandemic on post-acute cardiovascular outcomes in Lombardy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1244002. doi:10.3389/fcvm.2023.1244002
185. Yao S, Xu Y, Xie Z, Yuan S, Gao J, Chen Q, Shi K, Liu Z, Cui X, Wang Y, Song Y, Han X, Ge J, Song Z. Long-term cardiovascular outcomes in patients with Omicron COVID-19 and elevated cardiac biomarkers: A prospective multicenter cohort study in Shanghai, China. *International Journal of Medical Sciences*. 2025;22(12):2884-2895. doi:10.7150/ijms.112282
186. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339. doi:10.1136/bmj.m3339
187. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1393-1399. doi:10.1093/cid/ciaa414
188. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
189. King JT, Yoon JS, Rentsch CT, Tate JP, Park LS, Kidwai-Khan F. Development and validation of a 30-day mortality index based on pre-existing medical administrative data from 13,323 COVID-19 patients: The Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index. *PLOS ONE*. 2020;15(11):e0241825. doi:10.1371/journal.pone.0241825
190. Vela E, Carot-Sans G, Clèries M, Monterde D, Acebes X, Comella A. Development and validation of a population-based risk stratification model for severe COVID-19 in the general population. *Scientific Reports*. 2022;12:3277. doi:10.1038/s41598-022-07138-y
191. Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, Kastrati L, Amiri M, Meçani R. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: A systematic review.

- European Journal of Epidemiology. 2023;38(4):355-372. doi:10.1007/s10654-023-00973-x
192. Miller JL, Tada M, Goto M, Chen H, Dang E, Mohr NM. Prediction models for severe manifestations and mortality due to COVID-19: A systematic review. *Academic Emergency Medicine*. 2022;29(2):206-216. doi:10.1111/acem.14447
193. Zahra A, van Smeden M, Abbink EJ, van den Berg JM, Blom MT, van den Dries CJ. External validation of six COVID-19 prognostic models for predicting mortality risk in older people across care settings. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2024;168:111270. doi:10.1016/j.jclinepi.2024.111270
194. Zhang T, Li Z, Mei Q, Walline JH, Zhang Z, Liu Y, Zhu H. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1450470. doi:10.3389/fcvm.2025.1450470
195. Fadul AAI, Osman Mohamed AA, Mohammed Ahmed AAS, Elmobark S, Hammour ASM, Khir Elsiad NMNE, Elhaj EA. Post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) cardiovascular manifestations: A systematic review of long-term risks and outcomes. *Cureus*. 2025;17(4):e83083. doi:10.7759/cureus.83083
196. Sha'ari NI, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Abd Razak RS, Mad Tahir N. Cardiovascular diseases as risk factors of post-COVID syndrome: A systematic review. *BMC Public Health*. 2024;24:1846. doi:10.1186/s12889-024-19300-4
197. Zang C, Hou Y, Schenck EJ, Xu Z, Zhang Y, Xu J, Bian J. Identification of risk factors of Long COVID and predictive modeling in the RECOVER EHR cohorts. *Communications Medicine*. 2024;4(1):130. doi:10.1038/s43856-024-00549-0
198. Klein DO, Wilmes N, Waardenburg SF, Bonsel GJ, Birnie E, Wintjens MSJN, Heemskerk SCM. Development and internal validation of a prediction model for post-COVID-19 condition 2 years after infection-Results of the CORFU study. *Diagnostic and Prognostic Research*. 2025;9(1):18. doi:10.1186/s41512-025-00203-w

199. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Bonten MMJ. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328. doi:10.1136/bmj.m1328
200. Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, Van Smeden M. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: An observational cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020;56(6):2003498. doi:10.1183/13993003.03498-2020
201. Meijs DAM, Wynants L, van Kuijk SMJ, Scheeren CIE, Hana A, Mehagnoul-Schipper J, Stessel B. Boosting the accuracy of existing models by updating and extending: Using a multicenter COVID-19 ICU cohort as a proxy. *Scientific Reports*. 2024;14(1):26344. doi:10.1038/s41598-024-70333-6
202. Subramani S, Varshney N, Anand MV, Soudagar MEM, Al-Keridis LA, Upadhyay TK. Cardiovascular diseases prediction by machine learning incorporation with deep learning. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1150933. doi:10.3389/fmed.2023.1150933
203. Ouyang D, He B, Ghorbani A, Yuan N, Ebinger J, Langlotz CP, ... Zou J. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature*. 2020;580(7802):252-256. doi:10.1038/s41586-020-2145-8
204. Poterucha TJ, Jing L, Ricart RP, Adjei-Mosi M, Finer J, Hartzel D. Detecting structural heart disease from electrocardiograms using AI. *Nature*. 2025;644(8075):221-230. doi:10.1038/s41586-025-09227-0
205. Ikram S, Ikram A, Singh H, Ali Awan MD, Naveed S, De la Torre Díez I, Gongora HF. Transformer-based ECG classification for early detection of cardiac arrhythmias. *Frontiers in Medicine*. 2025;12:1600855. doi:10.3389/fmed.2025.1600855
206. Bartusik-Aebisher D, Rogóż K. Artificial intelligence and ECG: A new frontier in cardiac diagnostics and prevention. *Biomedicines*. 2025;13(7):1685. doi:10.3390/biomedicines13071685
207. Fresi E, Pagani E, Pezzetti F, Montomoli C, Monti C, Betti M, De Silvestri A, Sagliocco O, Zuccaro V, Bruno R. Long COVID's hidden complexity: Machine

- learning reveals why personalized care remains essential. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(11):3670. doi:10.3390/jcm14113670
208. Scolari FL, Spinardi J, Silva MMD, Trott G, Rodrigues C, Rover MM, Souza EM, Manfio JL, Camargo NI, Souza AP, Souza D, ... Rosa R. Impact of long COVID phenotypes on quality of life following symptomatic Omicron infection in Brazil: A machine learning analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2025;25:1523. doi:10.1186/s12879-025-11956-6
209. Gustafsson S, Gedon D, Lampa E, Ribeiro AH, Holzmann MJ, Schön TB. Development and validation of deep learning ECG-based prediction of myocardial infarction in emergency department patients. *Scientific Reports*. 2022;12:19615. doi:10.1038/s41598-022-24254-x
210. Akerman AP, Porumb M, Scott CG, Beqiri A, Chartsias A, Ryu AJ, ... Pellikka P. Automated echocardiographic detection of heart failure with preserved ejection fraction using artificial intelligence. *JACC: Advances*. 2023;2(6):100452. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100452
211. Daydulo YD, Thamineni BL, Dawud A. Cardiac arrhythmia detection using deep learning approach and time frequency representation of ECG signals. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2023;23:232. doi:10.1186/s12911-023-02326-w
212. Cai Y, Cai Y, Tang L, Wang Y, Gong M, Jing T, ... Zhang G. Artificial intelligence in the risk prediction models of cardiovascular disease and development of an independent validation screening tool: A systematic review. *BMC Medicine*. 2024;22:56. doi:10.1186/s12916-024-03273-7
213. Shimizu GY, Schrempf M, Romão EA, Jauk S, Kramer D, Rainer PP, ... Suzuki KM. Machine learning-based risk prediction for major adverse cardiovascular events in a Brazilian hospital: Development, external validation, and interpretability. *PLOS ONE*. 2024;19(10):e0311719. doi:10.1371/journal.pone.0311719
214. Choi H, Lee C, Kim H, Son Y. Risk prediction of major adverse cardiovascular events within one year after percutaneous coronary intervention in patients with

- acute coronary syndrome: Machine learning-based time-to-event analysis. *JMIR Medical Informatics*. 2025;13:e81778. doi:10.2196/81778
215. Tremamunno G, Vecsey-Nagy M, Schoepf UJ, Zsarnoczay E, Aquino GJ, Kravchenko D. Artificial intelligence improves prediction of major adverse cardiovascular events in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement planning CT. *Academic Radiology*. 2025;32(2):702-711. doi:10.1016/j.acra.2024.09.046
216. Yu L, Halalau A, Dalal B, Abbas AE, Ivascu F, Amin M, Nair G. Machine learning methods to predict mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19. *PLOS ONE*. 2021;16(4):e0249285. doi:10.1371/journal.pone.0249285
217. Gourdeau D, Potvin O, Biem JH, Cloutier F, Abrougui L, Archambault P. Deep learning of chest X-rays can predict mechanical ventilation outcome in ICU-admitted COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2022;12:6193. doi:10.1038/s41598-022-10136-9
218. Ustebay S, Sarmis A, Kaya GK. A comparison of machine learning algorithms in predicting COVID-19 prognostics. *Internal and Emergency Medicine*. 2023;18(1):229-239. doi:10.1007/s11739-022-03101-x
219. Wendland P, Schmitt V, Zimmermann J, Häger L, Göpel S, Schenkel-Häger C. Machine learning models for predicting severe COVID-19 outcomes in hospitals. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2023;37:101188. doi:10.1016/j.imu.2023.101188
220. Mutawa A. Predicting intensive care unit admissions in COVID-19 patients: An AI-powered machine learning model. *Big Data and Cognitive Computing*. 2025;9(1):13. doi:10.3390/bdcc9010013
221. Rajakaruna I, Amirhosseini MH, Makris M, Laffan M, Li Y, Arachchillage D. Comparison of 7 artificial intelligence models in predicting venous thromboembolism in COVID-19 patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2025;9(2):102711. doi:10.1016/j.rpth.2025.102711

222. Chen R, Chen J, Yang S, Luo S, Xiao Z, Lu L. Prediction of prognosis in COVID-19 patients using machine learning: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Medical Informatics*. 2023;177:105151. doi:10.1016/j.ijmedinf.2023.105151
223. Chee ML, Ong MEH, Siddiqui FJ, Zhang Z, Lim SL, Ho AFW. Artificial intelligence applications for COVID-19 in intensive care and emergency settings: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(9):4749. doi:10.3390/ijerph18094749
224. Cau R, Faa G, Nardi V, Balestrieri A, Puig J, Suri JS. Long-COVID diagnosis: From diagnostic to advanced AI-driven models. *European Journal of Radiology*. 2022;148:110164. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110164
225. Cordelli E, Soda P, Citter S, Schiavon E, Salvatore C, Ali M. Machine learning predicts pulmonary Long Covid sequelae using clinical data. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2024;24:359. doi:10.1186/s12911-024-02745-3
226. Bergquist T, Loomba JJ, Pfaff E, Xia F. Crowd-sourced machine learning prediction of long COVID using data from the National COVID Cohort Collaborative. *EBioMedicine*. 2024;108:105333. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105333
227. Jayavelu ND, Samaha H, Wimalasena ST, Roupael N. Machine learning models predict long COVID outcomes based on baseline clinical and immunologic factors. *medRxiv*. 2025. doi:10.1101/2025.02.12.25322164
228. Rudroff T, Klén R, Rainio O. The untapped potential of dimension reduction in neuroimaging: Artificial intelligence-driven multimodal analysis of long COVID fatigue. *Brain Sciences*. 2024;14(12):1209. doi:10.3390/brainsci14121209
229. Naushad Z, Malik J, Mishra AK, Al Hemaïd FM, Alnaim M. Artificial intelligence in cardiovascular health: Insights into post-COVID public health challenges. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2025;32(5):475-494. doi:10.1007/s40292-025-00738-5

230. Khan MABA, Reddy E. Post-COVID effect on heart after recovery based on hybrid EfficientNet-DBN with multilevel classification using ECG images. *EngMedicine*. 2024;1(2):100021. doi:10.1016/j.engmed.2024.100021
231. Srinuvasa D, Rao A, Desidi NR. Post-COVID cardiovascular risk assessment using an efficient machine learning model. In 2024 3rd International Conference for Advancement in Technology (ICONAT) doi:10.1109/ICONAT61936.2024.10775142
232. Cross JL, Choma MA, Onofrey J. Bias in medical AI: Implications for clinical decision-making. *PLOS Digital Health*. 2024;3(11):e0000651. doi:10.1371/journal.pdig.0000651
233. Wenderott K, Krups J, Weigl M. Facilitators and barriers to implementing AI in routine medical imaging: Systematic review and qualitative analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2025;27:e63649. doi:10.2196/63649
234. Говорнян АВ, Ілащук Т. Віддалені наслідки коронавірусної хвороби: тривалий COVID-19 і кардіоваскулярні ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, (3), 223-233. 2024. doi:10.14739/2310-1210.2024.3.292858
235. Говорнян А. Long-term COVID outcomes and cardiovascular health: New pandemic after the pandemic? *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 21(3), 469-478. 2025. doi:10.30574/wjbphs.2025.21.3.0297
236. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: Guideline for good clinical practice E6(R3) (Final version). ICH. 2025.
237. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164). 1997. <https://rm.coe.int/168007cf98>
238. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2024/10/DoH-Oct2013.pdf>

239. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики (Наказ № 690). База даних «Законодавство України». 2009. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
240. Міністерство охорони здоров'я України. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) (Наказ № 722, у редакції станом на 4 лютого 2022 року). База даних «Законодавство України». 2020. <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0722282-20>
241. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS (Updated report of a working party). Royal College of Physicians. 2017. [https://www.rcp.ac.uk/media/a4ibkkbf/news2-final-report\\_0\\_0.pdf](https://www.rcp.ac.uk/media/a4ibkkbf/news2-final-report_0_0.pdf)
242. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Ішемічний інсульт» (Наказ № 1070). Міністерство охорони здоров'я України. 2024. <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-20-06-2024-1070-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-ishemichnij-insult>
243. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу (Наказ № 1118). Міністерство охорони здоров'я України / Державний експертний центр МОЗ України. 2012. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012\\_1118\\_nakaz.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118_nakaz.pdf)
244. Santoro L, Zacccone V, Falsetti L, Ruggieri V, Danese M, Miro C, Di Giorgio A, Nesci A, D'Alessandro A, Moroncini G. Role of endothelium in cardiovascular sequelae of long COVID. *Biomedicines*. 2023;11(8):2239. doi:10.3390/biomedicines11082239
245. Yu Q, Fan M, Lin CJ. Risk factors for long-term cardiovascular post-acute sequelae of COVID-19 infection: A nested case-control study in Hong Kong. *npj Cardiovascular Health*. 2024;1:10. doi:10.1038/s44325-024-00011-z

246. Говорнян А. Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction. Український журнал нефрології та діалізу, (2), 62-70. 2025. doi:10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07
247. Говорнян АВ, Ілащук Т. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(1):52-57. doi:10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.08
248. Говорнян АВ, Ілащук Т. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors: Insights into predictors and biomarkers. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(3):55-63. doi:10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.08
249. Hovornyan A, Ilashchuk T, Hovornyan S. Bridging the gap: Integrating artificial intelligence into predictive medicine for cancer and cardiovascular diseases. Colloquium-journal. 2025;44(237):26-29. doi:10.5281/zenodo.15072222
250. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet. 2022;399(10319):50-59. doi:10.1016/S0140-6736(21)02392-8
251. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2022;20(10):2214-2225. doi:10.1111/jth.15808
252. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: A brief update to the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2022;162(1):213-225. doi:10.1016/j.chest.2022.02.006
253. Siegal DM. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: Executive summary. Blood Advances. 2025;9(6):1247-1260. doi:10.1182/bloodadvances.2024014219
254. Kreuziger LB. High-risk subgroups were not identified to benefit from extended thromboprophylaxis after COVID-19 hospitalization (ACTIV-4c). Research and

Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2024;8:102417.  
doi:10.1016/j.rpth.2024.102417

255. Summers C, Toshner MR. Apixaban following discharge in hospitalised adults with COVID-19: Preliminary results from a multicentre, open-label, randomised controlled platform clinical trial (HEAL-COVID). medRxiv. 2022. doi:10.1101/2022.12.07.22283175
256. Kosiborod MN. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(9):586-594. doi:10.1016/S2213-8587(21)00180-7
257. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement\_1):S321-S334. doi:10.2337/dc25-S016
258. Collins GS, Moons KG. TRIPOD+AI statement: Updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378
259. Marcolino MS, Schettini IVG, do Nascimento GF. Explainable artificial intelligence for predicting cardiovascular events in hospitalised COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2025;25:1569. doi:10.1186/s12879-025-11465-6
260. Moons KGM. PROBAST+AI: An updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. *BMJ*. 2025;388:e082505. doi:10.1136/bmj-2024-082505

## ДОДАТОК А

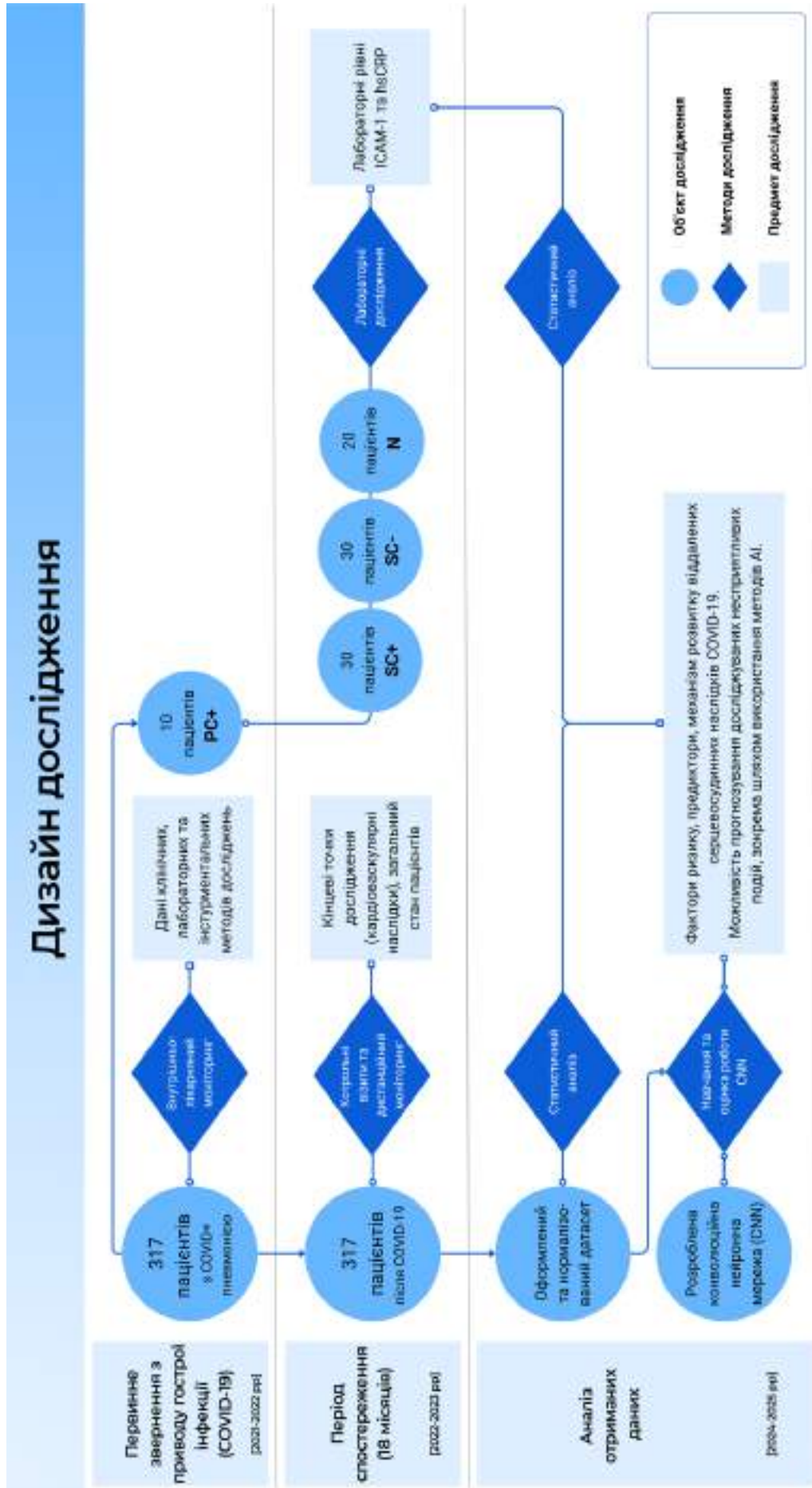


Рисунок А.1. Схематичне зображення дизайну дослідження.

Клініко-лабораторна характеристика обстеженої популяції залежно від тяжкості перебігу гострої коронавірусної хвороби.

<i>Показник</i>	<i>Загальна популяція (n=317)</i>	<i>Група середньої важкості (n=76)</i>	<i>Група важкого перебігу (n=225)</i>	<i>Група критичног о перебігу (n=16)</i>	<i>p</i>
<i>Вік, роки</i>	56,36±8,83	49,42±7,34	58,03±8,02	65,88±5,39	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=<0,001*
<i>Стать, жіноча</i>	154 (48,6%)	39 (51,3%)	109 (48,4%)	6 (37,5%)	p1-2=0,665; p1-3=0,315; p2-3=0,397
<i>Стать, чоловіча</i>	163 (51,4%)	37 (48,7%)	116 (51,6%)	10 (62,5%)	p1-2=0,665; p1-3=0,315; p2-3=0,397
<i>Індекс маси тіла, кг/м<sup>2</sup></i>	28,77±5,74	28,80±5,99	28,71±5,72	29,44±5,06	p1-2=0,904; p1-3=0,664; p2-3=0,588
<i>Систолічний АТ, мм рт. ст.</i>	121,28±17,7 1	121,76±18,1 2	121,32±17,7 3	118,44±16,1 5	p1-2=0,855; p1-3=0,471; p2-3=0,501
<i>Діастолічний АТ, мм рт. ст.</i>	73,34±14,51	74,13±13,59	72,76±14,66	77,69±16,65	p1-2=0,457; p1-3=0,433; p2-3=0,265
<i>ЧСС, за 1 хв</i>	92,48±18,44	94,32±19,21	91,32±18,42	100,06±12,1 6	p1-2=0,238; p1-3=0,135; p2-3=0,015*
<i>Температура тіла, °C</i>	37,96±1,02	37,77±0,98	37,98±1,03	38,60±0,83	p1-2=0,120; p1-3=0,002*; p2-3=0,011*
<i>Сатурація, %</i>	87,95±3,17	91,36±2,40	86,97±2,50	85,56±3,14	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=0,098
<i>Частота дихання, за 1 хв</i>	21,65±2,18	20,49±1,53	21,83±2,00	24,69±3,40	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=0,004*
<i>NEWS2, бали</i>	9,48±3,01	5,82±0,65	10,27±2,14	15,81±0,54	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=<0,001*

<i>Гемоглобін, г/л</i>	13,97±1,14	14,04±1,25	13,95±1,11	14,04±0,92	p1-2=0,574; p1-3=0,998; p2-3=0,713
<i>Лейкоцити, ×10<sup>9</sup>/л</i>	6,85±1,94	6,97±1,90	6,84±1,93	6,43±2,34	p1-2=0,622; p1-3=0,399; p2-3=0,500
<i>Тромбоцити, ×10<sup>9</sup>/л</i>	250,40±57,6 0	257,83±55,9 4	249,11±58,7 2	233,25±46,3 5	p1-2=0,248; p1-3=0,075; p2-3=0,211
<i>Нейтрофіли, ×10<sup>9</sup>/л</i>	6,11±1,63	6,34±1,59	6,01±1,62	6,54±1,80	p1-2=0,121; p1-3=0,677; p2-3=0,261
<i>Лімфоцити, ×10<sup>9</sup>/л</i>	1,48±0,46	1,56±0,48	1,44±0,45	1,57±0,49	p1-2=0,049*; p1-3=0,962; p2-3=0,315
<i>Співвідношення нейтрофіли/ лімфоцити, од.</i>	4,24±0,64	4,13±0,64	4,28±0,65	4,27±0,57	p1-2=0,093; p1-3=0,410; p2-3=0,949
<i>Сечовина, ммоль/л</i>	8,79±3,96	8,64±4,28	8,71±3,70	10,57±5,57	p1-2=0,902; p1-3=0,205; p2-3=0,205
<i>Креатинін, мкмоль/л</i>	85,70±45,00	84,28±49,36	85,58±43,25	94,18±49,55	p1-2=0,839; p1-3=0,475; p2-3=0,508
<i>Протромбіновий час, с</i>	18,63±25,34	37,00±47,45	12,86±1,04	12,54±0,78	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=0,141
<i>АЧТЧ, с</i>	32,30±6,37	29,15±9,45	33,29±4,68	33,25±3,94	p1-2=<0,001*; p1-3=0,007*; p2-3=0,970
<i>Фібриноген, г/л</i>	6,37±8,83	12,69±16,56	4,37±0,49	4,39±0,51	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=0,865
<i>МНВ, од.</i>	1,60±2,17	3,15±4,07	1,11±0,15	1,08±0,17	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=0,546
<i>Загальний холестерин, ммоль/л</i>	4,17±0,86	4,11±0,81	4,19±0,88	4,24±0,90	p1-2=0,498; p1-3=0,614; p2-3=0,832

<i>Загальний білірубін, мкмоль/л</i>	18,54±7,17	18,66±7,56	18,48±7,12	18,81±6,34	p1-2=0,856; p1-3=0,936; p2-3=0,846
<i>Глюкоза, ммоль/л</i>	7,40±3,16	7,63±3,44	7,22±2,97	8,68±4,14	p1-2=0,359; p1-3=0,354; p2-3=0,186
<i>АЛТ, Од/л</i>	35,24±12,84	34,79±12,54	35,85±12,80	28,86±13,89	p1-2=0,525; p1-3=0,130; p2-3=0,067
<i>АСТ, Од/л</i>	32,04±11,75	33,24±12,03	32,01±11,68	26,74±10,58	p1-2=0,440; p1-3=0,039*; p2-3=0,072
<i>С-реактивний білок, мг/л</i>	38,03±19,49	33,11±17,71	38,62±19,48	53,11±19,96	p1-2=0,024*; p1-3=0,001*; p2-3=0,012*
<i>D-димер, нг/мл</i>	2,47±1,43	0,85±0,58	2,89±1,19	4,27±0,76	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=<0,001*
<i>Інтерлейкін-6, пг/мл</i>	34,22±13,72	19,58±7,92	36,81±8,70	67,31±12,81	p1-2=<0,001*; p1-3=<0,001*; p2-3=<0,001*

Примітки: Дані наведені як середнє ± стандартне відхилення або n (%). p1-2 – різниця між групами середньої та важкої тяжкості, p1-3 – між середньої та критичної, p2-3 – між важкої та критичної. \* – статистично значущі відмінності (p<0,05). АТ, ЧСС, сатурація, ЧД, NEWS2 вказані на момент госпіталізації.

Таблиця А.2.

Клініко-лабораторна характеристика груп хворих без віддалених СС наслідків, з навними віддаленими СС наслідками та з великими несприятливими кардіоваскулярними подіями (MACE) впродовж 18 місяців після COVID-19.

<i>Показник</i>	<i>Група без СС наслідків (n=194)</i>	<i>Група з СС наслідками (n=123)</i>	<i>Група MACE (n=43)</i>	<i>p</i>
<i>Чоловіча стать, n (%)</i>	87 (44.8%)	76 (61.8%)	23 (53.5%)	p1-2=0.005*; p1-3=0.390; p2-3=0.439
<i>Вік, роки</i>	55.22 ±8.95 [40.00; 69.00]	58.17 ±8.36 [42.00; 69.00]	57.42 ±8.48 [43.00; 69.00]	p1-2=0.005*; p1-3=0.047*; p2-3=0.211
<i>Цукровий діабет, n (%)</i>	69 (35.6%)	34 (27.6%)	12 (27.9%)	p1-2=0.179; p1-3=0.435; p2-3=1.000
<i>Тяжкість перебігу COVID-19, n (%)</i>	Середньої важкості: 52 (26.8%); Важкий перебіг: 142 (73.2%); Критичний: 0 (0.0%)	Середньої важкості: 24 (19.5%); Важкий перебіг: 83 (67.5%); Критичний: 16 (13.0%)	Середньої важкості: 9 (20.9%); Важкий перебіг: 29 (67.4%); Критичний: 5 (11.6%)	p1-2=<0.001*; p1-3=<0.001*; p2-3=0.961
<i>NEWS2 на момент госпіталізації, бали</i>	9.18 ±2.72 [5.00; 15.00]	9.96 ±3.37 [5.00; 16.00]	9.26 ±3.27 [5.00; 16.00]	p1-2=0.095; p1-3=0.671; p2-3=0.190
<i>Сатурація SpO2 при госпіталізації, %</i>	88.30 ±3.22 [83.00; 95.00]	87.52 ±3.17 [81.00; 95.00]	87.14 ±3.60 [81.00; 95.00]	p1-2=0.044*; p1-3=0.046*; p2-3=0.490
<i>SAT при госпіталізації, мм рт. ст.</i>	121.37 ±17.54 [90.00; 150.00]	121.15 ±18.05 [90.00; 150.00]	121.72 ±17.81 [90.00; 148.00]	p1-2=0.943; p1-3=0.899; p2-3=0.893

<i>ДАТ при госпіталізації, мм рт. ст.</i>	72.40 ±13.78 [50.00; 100.00]	74.81 ±15.54 [50.00; 100.00]	72.93 ±15.61 [50.00; 99.00]	p1-2=0.205; p1-3=0.915; p2-3=0.509
<i>Частота дихання при госпіталізації, /хв</i>	21.57 ±1.94 [18.00; 25.00]	22.07 ±2.55 [18.00; 28.00]	22.12 ±2.64 [18.00; 28.00]	p1-2=0.191; p1-3=0.332; p2-3=0.939
<i>ЧСС при госпіталізації, уд/хв</i>	92.77 ±18.65 [62.00; 123.00]	92.03 ±18.16 [62.00; 123.00]	96.23 ±18.33 [62.00; 123.00]	p1-2=0.749; p1-3=0.273; p2-3=0.181
<i>Температура тіла при госпіталізації, °C</i>	37.98 ±1.04 [36.20; 39.80]	37.92 ±0.99 [36.20; 39.80]	37.76 ±0.97 [36.40; 39.80]	p1-2=0.587; p1-3=0.207; p2-3=0.329
<i>Індекс маси тіла, кг/м<sup>2</sup></i>	28.60 ±5.57 [16.00; 42.00]	28.88 ±5.40 [19.40; 44.30]	30.27 ±5.75 [19.40; 42.30]	p1-2=0.771; p1-3=0.229; p2-3=0.121
<i>Гемоглобін, г/л</i>	13.95 ±1.19 [10.80; 16.90]	14.01 ±1.05 [11.30; 16.30]	14.03 ±0.95 [11.80; 15.90]	p1-2=0.571; p1-3=0.625; p2-3=0.912
<i>Лейкоцити, ×10<sup>9</sup>/л</i>	6.93 ±1.96 [2.50; 11.60]	6.73 ±1.91 [2.60; 11.40]	6.60 ±1.80 [3.10; 11.10]	p1-2=0.330; p1-3=0.245; p2-3=0.839
<i>Тромбоцити, ×10<sup>9</sup>/л</i>	245.91 ±56.28 [106.00; 387.00]	257.48 ±59.17 [103.00; 402.00]	258.84 ±62.56 [156.00; 394.00]	p1-2=0.108; p1-3=0.398; p2-3=0.808
<i>Нейтрофіли, %</i>	6.05 ±1.59 [3.44; 9.10]	6.20 ±1.70 [3.42; 9.08]	6.54 ±1.74 [3.51; 9.03]	p1-2=0.433; p1-3=0.084; p2-3=0.257
<i>Лімфоцити, %</i>	1.47 ±0.45 [0.68; 2.57]	1.49 ±0.48 [0.70; 2.65]	1.59 ±0.51 [0.70; 2.65]	p1-2=0.776; p1-3=0.154; p2-3=0.251
<i>Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR)</i>	4.17 ±0.58 [3.32; 5.34]	4.42 ±0.60 [3.40; 5.70]	4.46 ±0.56 [3.62; 5.70]	p1- 2=<0.001*; p1-3=0.005*; p2-3=0.641

<i>Протромбіновий час (PT), с</i>	12.83 ±1.08 [11.00; 15.90]	12.94 ±1.06 [11.00; 15.00]	12.85 ±1.08 [11.00; 15.00]	p1-2=0.451; p1-3=0.964; p2-3=0.647
<i>АЧТЧ, с</i>	33.24 ±4.44 [25.00; 50.00]	33.60 ±4.82 [25.00; 47.00]	33.86 ±4.84 [26.00; 41.00]	p1-2=0.478; p1-3=0.361; p2-3=0.712
<i>Фібриноген, г/л</i>	4.25 ±0.47 [3.50; 5.10]	4.60 ±0.46 [3.50; 5.30]	4.66 ±0.47 [3.70; 5.30]	p1- 2=<0.001*; p1- 3=<0.001*; p2-3=0.420
<i>МНВ</i>	1.09 ±0.14 [0.90; 1.30]	1.12 ±0.14 [0.90; 1.40]	1.10 ±0.14 [0.90; 1.30]	p1-2=0.080; p1-3=0.697; p2-3=0.436
<i>Сечовина, ммоль/л</i>	8.77 ±3.93 [2.00; 28.20]	8.80 ±4.02 [3.50; 33.40]	9.08 ±5.15 [3.60; 33.40]	p1-2=0.853; p1-3=0.953; p2-3=0.847
<i>Креатинін, мкмоль/л</i>	85.24 ±47.14 [28.32; 386.72]	86.43 ±41.58 [28.32; 268.72]	88.21 ±44.34 [28.32; 248.00]	p1-2=0.401; p1-3=0.432; p2-3=0.916
<i>Загальний холестерин, ммоль/л</i>	4.17 ±0.85 [2.80; 5.70]	4.18 ±0.88 [2.80; 5.70]	4.37 ±0.89 [2.90; 5.70]	p1-2=0.894; p1-3=0.181; p2-3=0.237
<i>Загальний білірубін, мкмоль/л</i>	18.30 ±7.27 [7.00; 31.00]	18.92 ±7.02 [7.00; 31.20]	18.62 ±7.32 [8.10; 30.60]	p1-2=0.470; p1-3=0.806; p2-3=0.825
<i>Глюкоза, ммоль/л</i>	7.64 ±3.32 [3.60; 15.70]	7.01 ±2.87 [3.60; 15.70]	7.74 ±3.49 [3.90; 15.70]	p1-2=0.195; p1-3=0.884; p2-3=0.340
<i>АЛТ, Од/л</i>	34.88 ±13.25 [12.90; 57.70]	35.81 ±12.21 [12.90; 57.50]	33.49 ±11.97 [12.90; 52.50]	p1-2=0.548; p1-3=0.578; p2-3=0.289
<i>АСТ, Од/л</i>	30.86 ±11.75 [10.30; 51.80]	33.91 ±11.56 [10.20; 51.70]	32.17 ±12.14 [10.20; 51.60]	p1-2=0.023*; p1-3=0.493; p2-3=0.431

<i>C-реактивний білок, мг/л</i>	33.11 ±18.25 [5.00; 68.60]	44.88 ±18.06 [16.09; 99.36]	47.83 ±18.74 [17.72; 81.38]	p1- 2=<0.001*; p1- 3=<0.001*; p2-3=0.340
<i>D-димер, нг/мл</i>	2.09 ±1.32 [0.01; 4.47]	3.00 ±1.23 [0.54; 4.90]	3.35 ±0.96 [1.53; 4.90]	p1- 2=<0.001*; p1- 3=<0.001*; p2-3=0.157
<i>Інтерлейкін-6, нг/мл</i>	28.83 ±10.39 [5.40; 47.90]	42.79 ±13.51 [17.90; 84.00]	44.95 ±12.96 [24.20; 81.50]	p1- 2=<0.001*; p1- 3=<0.001*; p2-3=0.287

Примітки: Дані наведені як середнє ± стандартне відхилення або n (%). p1-2 – різниця між групами середньої та важкої тяжкості, p1-3 – між середньої та критичної, p2-3 – між важкої та критичної. \* – статистично значущі відмінності (p<0,05). АТ, ЧСС, сатурація, ЧД, NEWS2 вказані на момент госпіталізації.

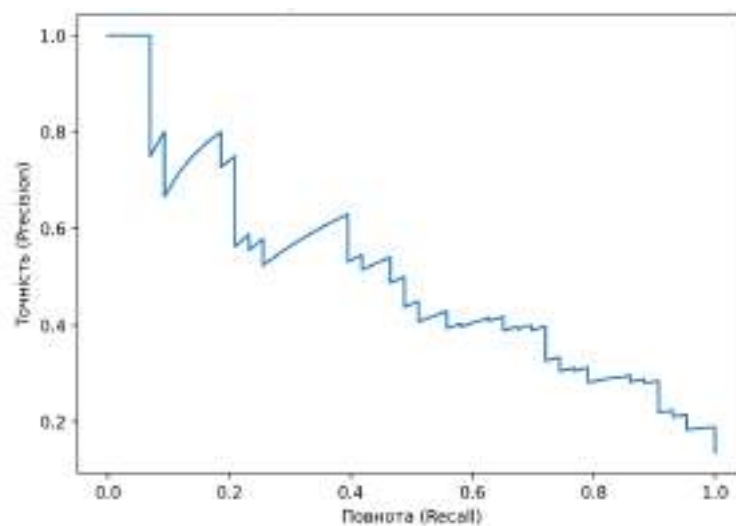


Рисунок А.2. PR-крива фінальної моделі прогнозування MACE. Використовується як додаткова характеристика якості для менш частих подій; відображає співвідношення повноти виявлення подій та точності позитивних прогнозів; PR-AUC=0,506 – інтегральний показник.

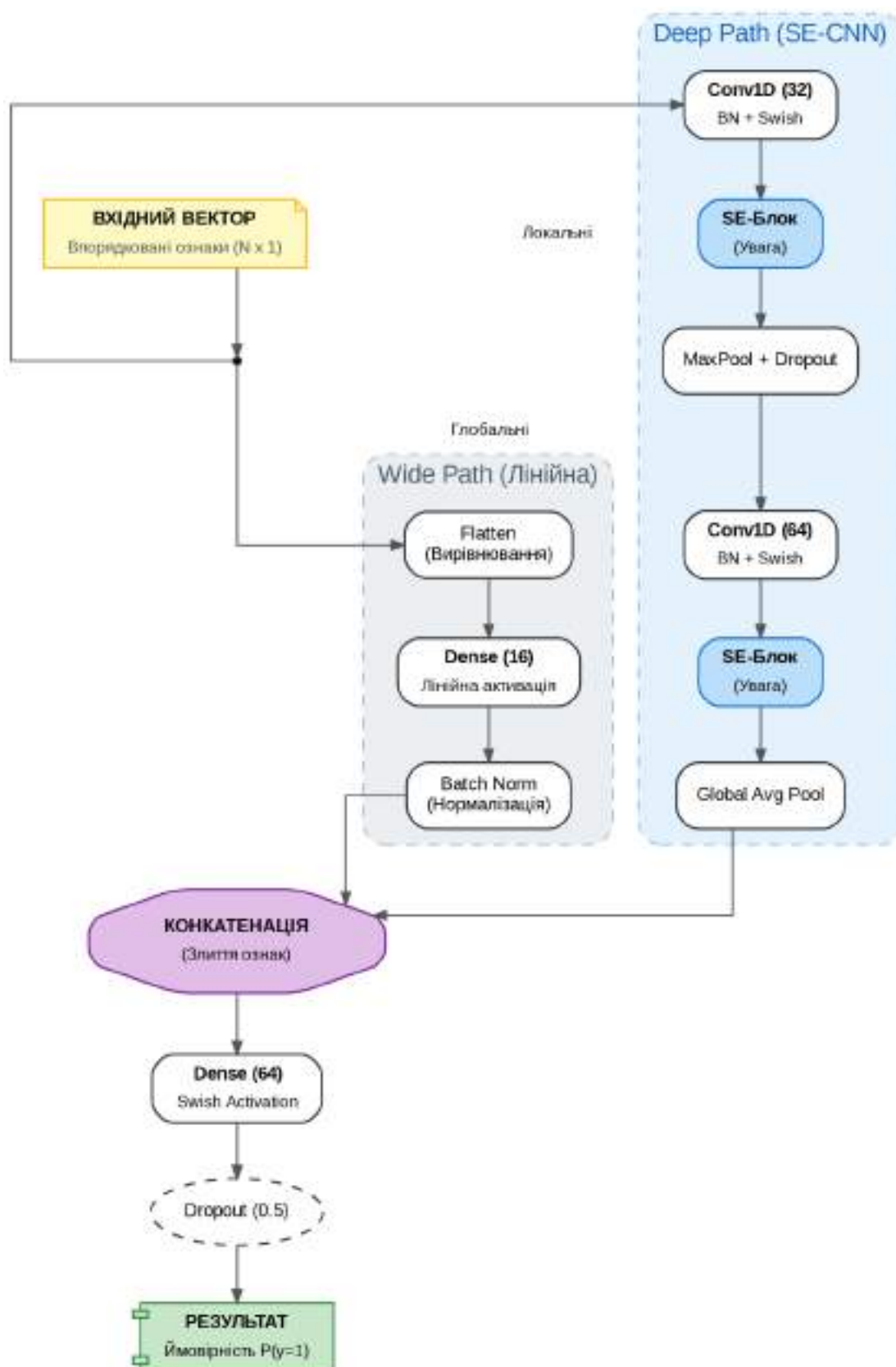


Рисунок А.3. Схематичне зображення архітектури гібридної згорткової нейронної мережі для прогнозування серцево-судинних подій у пост-COVID когорті (паралельні «лінійний» та «згортковий» шляхи, злиття ознак і вихід у вигляді ймовірності події).



## ДОДАТОК Б

### Список публікацій здобувача

*Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. **Hovornyan A**, Ilashchuk T. Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2025;2:62-70. DOI: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07 (**SCOPUS Q4**)

2. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(1):52-7. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIV.1.91.2025.08

3. **Hovornyan AV**, Ilashchuk TO. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors: insights into predictors and biomarkers. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(3):55-63. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.08

*Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

4. **Hovornyan A**, Ilashchuk TO. Analysis of long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Artificial Intelligence model for risk evaluation. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 30, Issue Supplement\_1, June 2023, zwad125.328. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad125.328

5. **Hovornyan A**. Post-acute cardiovascular outcomes of COVID-19: Artificial Intelligence approaches for risk assessment. *Book of Abstracts LIMSC 2023* (м. Лейден, 15-19 березня 2023 р.), с.99.

6. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Довгострокові серцево-судинні ускладнення після COVID-19: роль біомаркерів і прогностичних моделей. *Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 23–26 вересня 2025 р.). *Український кардіологічний журнал*, том 32, 2025, Додаток 1, с. 6.

7. **Hovornyan A**. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19: analysis, predictors, prognosis. *Матеріали підсумкової 105-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського*

державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2024:91-92.

8. **Говорнян А**, Ілащук ТО, Малиш ОІ. Віддалені серцево-судинні наслідки COVID-19: прогнозування ризику за допомогою штучного інтелекту. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»* (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року). Чернівці: БДМУ, 2024:42-43.

9. **Говорнян АВ**. Long COVID and its cardiovascular consequences: a long-term perspective. *Матеріали підсумкової 106-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету* (м. Чернівці, 3, 5, 10 лютого 2025 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2025:88.

10. **Говорнян А**, Ілащук ТО. Прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків COVID19: роль машинного навчання та нейронних мереж. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»* (м. Чернівці, 5-6 листопада 2025 року). Чернівці: БДМУ, 2025:42-43.

11. **Говорнян АВ**. Prediction of long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 using machine learning method. *Матеріали підсумкової 107-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету* (м. Чернівці, 2, 4, 9 лютого 2026 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2025:81.)

*Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

12. **Говорнян АВ**, Ілащук ТО. Віддалені наслідки коронавірусної хвороби: тривалий COVID-19 і кардіоваскулярні ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 2024;3(144):223-233. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.3.292858 (WoS)

13. **Novornyan A**, Ilashchuk T. Long-term covid outcomes and cardiovascular health: New pandemic after the pandemic? *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2025;21(03):469-478. DOI: 10.30574/wjbphs.2025.21.3.0297

14. **Hovornyan A**, Ilashchuk T, Hovornyan S, Tashchuk M. Bridging the gap: integrating artificial intelligence into predictive medicine for cancer and cardiovascular diseases. *Colloquium-journal*. 2025;44(237):26-29. DOI:10.5281/zenodo.15072222

## ДОДАТОК В

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. European Congress of Preventive Cardiology (м. Малага, квітень 2023 року) (доповідь, публікація).
2. Leiden International (Bio)Medical Student Conference (LIMSC 2023) (м. Лейден, 15–19 березня 2023 року) (доповідь, публікація).
3. XXVI Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 23–26 вересня 2025 року) (доповідь, публікація).
4. Підсумкова 105-та науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвячена 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 року) (доповідь, публікація).
5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року) (доповідь, публікація).
6. Підсумкова 106-та науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 3, 5, 10 лютого 2025 року) (доповідь, публікація).
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених» (м. Чернівці, 5–6 листопада 2025 року) (доповідь, публікація).
8. Підсумкова 107-ма науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького колективу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2, 4, 9 лютого 2026 року) (доповідь, публікація).

## ДОДАТОК Г1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація стратифікації ризику та прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі клініко-лабораторних предикторів гострої фази, з урахуванням ролі системного запалення та ендотеліальної дисфункції».

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Говорнян Анастасія Василівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.

**4. Джерело інформації:** Говорнян А.В., Ілащук Т.О. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. Клінічна та Експериментальна патологія. 2025;1(91):52-57. doi: 10.24061/1727-4338. XXIV.1.91.2025.08

**5. Назва лікувального закладу:** КНП "Волочиська БЛ"

**6. Термін впровадження:** вересень 2025 – грудень 2025 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Форма впровадження:** Використано у вигляді чек-листа або "карти післяковідного спостереження" для стандартизованої фіксації факторів ризику та результатів контрольних обстежень.

**7. Практичне значення (результат впровадження):** Запропоновані результати застосовано для індивідуалізації профілактичних заходів і клінічного моніторингу, що підвищує якість вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у післяковідному періоді.

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

*[Handwritten signature]*  
 (посада)

*[Handwritten signature]*  
 (підпис)

*[Handwritten signature]*  
 (П. І. Б.)

«10» 02 2026р.

## ДОДАТОК Г2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о. генерального директора  
 ОКПН «ЧНІМД»  
 Ігор Іванович ІЛІЩУК  
 « 02 » лютого 2026 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація стратифікації ризику та прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі клініко-лабораторних предикторів гострої фази, з урахуванням ролі системного запалення та ендотеліальної дисфункції».

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Говорняк Анастасія Василівна, Ілещук Тетяна Олександрівна.

**4. Джерело інформації:** Novomyan A, Ilashchuk T. Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):62-70. doi:10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07

**5. Назва лікувального закладу:** ОКПН «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги».

**6. Термін впровадження:** вересень 2025 - січень 2026 року

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Форма впровадження:** Використано у внутрішніх алгоритмах клінічного моніторингу/маршрутизації пацієнтів після COVID-19, у навчально-методичних матеріалах та/або під час проведення клінічних розборів і тематичних занять для лікарів.

**7. Практичне значення (результат впровадження):** Впровадження матеріалів дозволило стандартизувати підходи до післяковідного нагляду, акцентувати контроль у періоді найбільшого ризику та використовувати комбіновану оцінку клініко-лабораторних маркерів для стратифікації пацієнтів і планування інтенсивності спостереження.

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку; немає**

**10. Відповідальний за впровадження**

Забурдак Франческа  
Кривенко А

(посла)

И

(підпис)

Холосішук

(П. І. Б.)

« 02 » лютого 2026 р.

## ДОДАТОК ГЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 директор ННП «Надвірнянська ЦРЛ»  
Александр С.В.  
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
 «15» січня 2024р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація стратифікації ризику та прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі клініко-лабораторних предикторів гострої фази, з урахуванням ролі системного запалення та ендотеліальної дисфункції».

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Говорнян Анастасія Василівна, Ілашук Тетяна Олександрівна.

**4. Джерело інформації:** Говорнян А.В., Ілашук Т.О. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. Клінічна та Експериментальна патологія. 2025;1(91):52-57. doi: 10.24061/1727-4338. XXIV.1.91.2025.08

**5. Назва лікувального закладу:** ННП «Надвірнянська ЦРЛ»

**6. Термін впровадження:** вересень 2025 – грудень 2025 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Форма впровадження:** Використано у вигляді чек-листа або "карти післяковідного спостереження" для стандартизованої фіксації факторів ризику та результатів контрольних обстежень.

**7. Практичне значення (результат впровадження):** Запропоновані результати застосовано для індивідуалізації профілактичних заходів і клінічного моніторингу, що підвищує якість вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у післяковідному періоді.

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.

**10. Відповідальний за впровадження**

Мелашко Т.М.  
 заступник директора  
 з організації роботи  
 (посада)

Минь  
 (підпис)

Мелашко Т.М.  
 (П. І. Б.)

«15» січня 2024р.


## ДОДАТОК Г4

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Широкова Світлана Вікторівна  
 директор комунального некомерційного  
 підприємства «Міська поліклініка № 2»  
 Чернівецької міської ради  
 (керівник закладу, в якому проводиться впровадження)  
  
 20 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація стратифікації ризику та прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі клініко-лабораторних предикторів гострої фази, з урахуванням ролі системного запалення та ендотеліальної дисфункції».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Говорнян Анастасія Василівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.
- 4. Джерело інформації:** Говорнян А.В., Ілащук Т.О. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. Клінічна та Експериментальна патологія. 2025;1(91):52-57.
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП «Міська поліклініка №2» ЧМР
- 6. Термін впровадження:** вересень 2025-січень 2026 року
- 7. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 8. Форма впровадження:** Використано на амбулаторно-поліклінічному етапі у вигляді стандартизованого чек-листа / «карти післяковідного спостереження» під час первинного та повторних візитів для системної стратифікації серцево-судинного ризику, уніфікованого збору анамнезу, фіксації клініко-лабораторних предикторів гострої фази, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також результатів контрольних обстежень (АТ, ЕКГ, ехокардіографія за показаннями, лабораторні тести) з подальшим плануванням маршруту пацієнта.
- 7. Практичне значення (результат впровадження):** Забезпечено персоналізований підхід до амбулаторного нагляду за пацієнтами після COVID-19 шляхом виділення груп підвищеного ризику та оптимізації частоти/обсягу контрольних обстежень і консультацій, підвищено клінічну керованість вторинної профілактики (модифікація факторів ризику, корекція терапії, своєчасне направлення до кардіолога) та якості динамічного моніторингу віддалених серцево-судинних ускладнень у післяковідному періоді.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

  
 \_\_\_\_\_  
 (посада)



\_\_\_\_\_ (П. І. Б.)

«12» 2025 р.

2025 р.

## ДОДАТОК Г5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної роботи БДМУ  
 доцент  КОДОРОВСЬКИЙ  
 «12» 03 2026 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
 матеріалів дисертаційного дослідження  
 Говорнян Анастасії Василівни  
 у науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація стратифікації серцево-судинного ризику та прогнозування віддалених ускладнень у післяковідному періоді».
- 2. Ким запропонована, адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Говорнян Анастасія Василівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.
- 4. Джерело інформації:** Говорнян А.В., Ілащук Т.О. Довгострокові серцево-судинні наслідки у пацієнтів, що перенесли COVID-19: прогностичні фактори та клінічні перспективи. Клінічна та Експериментальна патологія. 2025;1(91):52-57.
- 5. Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
- 6. Терміни впровадження:** 2025-2026 н.р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріалах лекцій та практичних занять для студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів кафедри внутрішньої медицини БДМУ.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування результатів дисертаційного дослідження для оптимізації навчального процесу з формуванням у здобувачів освіти компетентностей щодо стратифікації серцево-судинного ризику та довгострокового ведення пацієнтів після перенесеного COVID-19 з урахуванням клініко-лабораторних предикторів системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
 БДМУ, д.мед.н., професор



Олександр ФЕДІВ

«12» березня 2026р.