

Влияние новой коронавирусной инфекции на уровень маркеров воспаления и гемостаза, показатели микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертонией

*Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пандемия COVID-19 и ее последствия значимо отразились на состоянии здоровья населения в целом. Отдельного внимания заслуживают лица, перенесшие коронавирусную инфекцию на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Цель. Сравнить показатели углеводного, липидного обменов, уровень маркеров воспаления и гемостаза, а также состояние микроциркуляторного русла у больных АГ с ожирением и у больных АГ с нормальной массой тела через 1 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции в среднетяжелой и тяжелой форме.

Материалы и методы. В исследование включены 87 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 55 лет, из которых были сформированы три группы: в первую группу вошли лица с АГ и нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) перенесшие COVID-19 в течении месяца, вторая группа включала лиц с АГ и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) перенесших COVID-19 в течении месяца, контрольную группу составили 20 человек с АГ и ожирением без COVID-19 в анамнезе. Всем исследуемым проведена оценка параметров роста, веса, окружности талии, ИМТ. Определены показатели липидного профиля, уровня глюкозы, маркеры воспаления и параметры гемостаза. Всем пациентам проводилось офисное измерение систолического и диастолического АД. Показатели периферической микроциркуляции определялись методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на портативном аппарате "ЛАЗМА ПФ" (НПП «Лазма», Россия, г. Москва). Оценка состояния микроциркуляторного русла легочной ткани проводилась методом совмещенной с МСКТ перфузионной однофотонно-эмиссионной скintiграфии легких.

Результаты. Пациенты 1 и 2 групп закономерно отличались друг от друга по антропометрическим показателям. Показатели липидного и углеводного обменов также были достоверно выше у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы ($p < 0,05$). Уровень СРБ в группе лиц с АГ и ожирением, перенесших COVID-19 был достоверно более высоким, чем у лиц с АГ без ожирения ($p < 0,001$) и чем у лиц с АГ и ожирением без COVID-19 в анамнезе. При сравнении показателей микроциркуляции методом ЛДФ отмечено снижение показателей тканевой гемоперфузии (М), резерва кровотока (РК) во всех трех группах ($p < 0,001$), наиболее выраженная дисфункция нейрогенной и миогенной регуляции кровотока была выявлена в группе лиц с АГ и ожирением перенесших COVID-19.

Заключение. Изучение показателей микроциркуляции методом ЛДФ у лиц с АГ и ожирением после перенесенной коронавирусной инфекции свидетельствуют о преобладании спастического типа микроциркуляции, что совместно с повышением уровней маркеров воспаления говорит о более высоком риске тромбообразования и развития сердечно-сосудистых осложнений, требующим более тщательного наблюдения и лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертония, микроциркуляция, воспаление, ожирение

Этические нормы. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Конфликт интересов. Жернакова Ю.В. является ответственным секретарем журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках государственного задания Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Кокаева И.О. — программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ, проведение исследования, ресурсы, администрирование данных, подготовка и создание черновика рукописи, визуализация, подготовка и создание рукописи и ее редактирование; Жернакова Ю.В. — концептуализация, методология исследования, руководство исследованием, администрирование проекта; Блинова Н.В. — руководство исследованием, администрирование проекта.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Кокаева Изаольда Омаровна, врач-кардиолог, аспирант, отдел гипертензии, Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел: +7 (925) 428-88-83, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., с.н.с. отдел гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-61-86; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Для цитирования: Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции на уровень маркеров воспаления и гемостаза, показатели микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2024;21(3):31-39. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-31-39>

ORIGINAL ARTICLE

Impact of a new coronavirus infection on the level of inflammatory, haemostasis markers and microcirculatory parameters of patients with arterial hypertension

*Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova

E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Relevance. The COVID-19 pandemic and its consequences have significantly affected the health of the population as a whole. Persons who have undergone coronavirus infection against the background of chronic cardiovascular diseases and obesity deserve special attention.

Aim. To study and compare the main indicators of carbohydrate and lipid metabolism the level of inflammatory and haemostasis markers, microvascular changes in obesity AH patients and in AH patients with normal body weight 1 month after a new coronavirus infection in moderate to severe form.

Materials and methods. The study included 87 patients of both sexes, aged from 18 to 55 years, from which three groups were formed: the first group included people with AH and normal body weight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) who had undergone COVID-19 within a month, the second group included people with AH and obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) who had undergone COVID-19 within a month, the control group consisted of 20 people with AH and obesity without COVID-19. The parameters of height, weight, waist circumference, and BMI were assessed in all subjects. The parameters of lipid profile, glucose level were determined, inflammatory markers and haemostasis parameters. All participants underwent laser Doppler flowmetry (LDF) on the forearm with constrictor and dilator functional tests, and single-photon emission computed tomography (SPECT) in combination with x-ray computed tomography (SPECT/CT).

Results. Patients of groups 1 and 2 naturally differed from each other in anthropometric indicators. Lipid and carbohydrate metabolism rates were also significantly higher in group 2 patients compared to group 1 patients ($p < 0.05$). The CRP level in the group of people with hypertension and obesity who underwent COVID-19 was significantly higher than in people with hypertension without obesity ($p < 0.001$) and than in people with hypertension and obesity without a history of COVID-19. When comparing microcirculation parameters by LDF, there was a decrease in tissue hemoperfusion (M), blood flow reserve (RK) in all three groups ($p < 0.001$), the most pronounced dysfunction of neurogenic and myogenic blood flow regulation was detected in the group of people with hypertension and obesity who underwent COVID-19.

Conclusion. The study of microcirculation indicators by LDF method in persons with hypertension and obesity after suffering a coronavirus infection indicates the predominance of the spastic type of microcirculation, which, together with an increase in the levels of inflammatory markers, indicates a higher risk of thrombosis and cardiovascular complications, requiring more careful monitoring and treatment of this group of patients.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, microcirculation, obesity, inflammation

Ethical norms. All patients signed informed consent prior to enrollment.

Conflict of interest. Yuliya V. Zhernakova is the executive secretary of the Systemic Hypertension, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Funding source. The study was carried out within the framework of the state assignment of the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation.

Authors' contributions. All authors confirm compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Author contribution (by Credit system): Izolda O. Kokaeva – software, data verification, formal analysis, conducting the study, resources, data administration, preparing and creating a draft of the manuscript, visualization, preparing and creating the manuscript and editing it; Yuliya V. Zhernakova – conceptualization, research methodology, research management, project administration; Nataliya V. Blinova – research management, project administration.

Information about the authors:

***Corresponding author: Izolda O. Kokaeva**, cardiologist, Graduate Student, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Yuliya V. Zhernakova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

For citation: Kokaeva I.O., Zhernakova Yu.V., Blinova N.V. Effect of a new coronavirus infection on the level of markers of inflammation and hemostasis, microvasculature indicators in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(3):31-39 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-31-39>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 10.10.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.10.2024

Введение

За последние четыре года новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) охватила все континенты и унесла жизни почти 7 миллионов человек [1]. Начавшись, как респираторная вирусная инфекция, COVID-19 приобрела черты полиорганного заболевания, при котором в процесс вовлекаются многие органы и системы, в частности сердце и сосудистая стенка.

У части пациентов, SARS-CoV-2 протекает бессимптомно, в то время как у других развиваются тяжелые симптомы, вплоть до дыхательной недостаточности, которая требует лечения с помощью аппарата искусственной вентиляции легких. Пожилые пациенты, а также пациенты с предшествующими респираторными заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска подвержены большему риску тяжелого течения болезни [2]. У многих пациентов симптомы сохраняются после перенесенной инфекции, что влияет на сроки возвращения пациентов к работе и качеству жизни [3]. Хотя большинство симптомов исчезает в течение нескольких недель и месяцев после заражения, степень долгосрочных последствий COVID-19 остаётся неясной.

Инфекция SARS-CoV-2 влияет на сосудистую систему и свертывающие свойства крови, повреждая сосудистую стенку и вызывая образование тромбов как в крупных сосудах, так и в микроциркуляторном русле [4,5,6]. Несмотря на то, что известна патофизиология, симптомы, возможности диагностики и лечения окклюзий крупных сосудов (например, тромбозмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей), последствия микроциркуляторных нарушений остаются неясными [7,8]. Микроциркуляция крови играет ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза и является важнейшим звеном патогенеза при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 влияет на микроциркуляцию, вызывая отек и повреждение эндотелиальных клеток (эндотелит), образование тромбов (микротромбоз), капиллярный застой и повреждение перицитов, которые являются неотъемлемой частью целостности капилляров, участвуя в восстановлении тканей (ангиогенез) и формировании рубцов. Перициты встроены в базальную мембрану капилляров и важны для формирования, поддержания и ремоделирования капилляров [9].

Снижение уровня кислорода в тканях на фоне инфекции активирует воспаление и высвобождение цитокинов [10]. Доступность кислорода в тканях зависит от функции ее капилляров, а также от концентрации кислорода в артериальной крови. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) на поверхности клеток и подвергается процессу интерна-

лизации [11]. Считается, что взаимодействие вируса с рецепторами снижает активность ACE2 и повышает уровень ангиотензина II, мощного капиллярного и артериального вазоконстриктора [12,13], который способствует тромбогенности, окислительному стрессу и воспалению. В легкой тяжелой форме COVID-19 связана с обширной потерей капиллярных перицитов [14], важного субстрата для ангиогенеза [15] и, возможно, для восстановления легких и их функции после перенесенного COVID-19. Инфицирование эндотелиальных клеток (ЭК) SARS-CoV-2 связано с изменениями в их морфологии и апоптозом, что совпадает с данными, указывающими на тяжелую гипоксию в окружающих тканях. Данные вскрытий пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции демонстрируют изменения калибра капилляров легочной ткани: некоторые ЭК выступают в просвет капилляра [16], некоторые подвергаются апоптозу, а некоторые демонстрируют признаки ангиогенеза в ответ на тяжелую локальную тканевую гипоксию [16]. В свою очередь, повреждение эндотелия в микрососудах кожи вызывает его отек, а у некоторых пациентов — тромбоз и фибриноидный некроз в окружающих тканях («ковидные пальцы») [17]. Повреждение эндотелия может нарушить структуру капиллярного кровотока, учитывая, что диаметр эритроцитов превышает диаметр просвета капилляра. Важно отметить, что нарушения межклеточных щелевых соединений между эндотелиальными клетками [16] и апоптоз эндотелиальных клеток повреждают межклеточные каналы белковых структур, которые обеспечивают передачу сигналов между эндотелиальными клетками и к расположенным выше гладкомышечным клеткам сосудов [18]. Эта быстрая двунаправленная связь позволяет контролировать поток крови в капиллярах с помощью обратной связи для поддержания клеточной оксигенации [19,20]. Адгезия гиперактивированных нейтрофилов в капиллярах легких, мозговой ткани, сердце и других органах может способствовать плохому прогнозу для некоторых пациентов с COVID-19 [21]. Капиллярный застой и микротромбоз при отсутствии вышележащих тромбов являются частыми проявлениями в легких пациентов, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 [22], микротромбоз также наблюдался в коже [23].

В настоящее время несколько исследований подтвердили связь между ожирением и тяжестью заболевания COVID-19. Механизмы, лежащие в основе повышенного риска осложнений и смертности у пациентов с ожирением при COVID-19, носят разнообразный характер.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление является общим признаком, который присущ всем пациентам с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19. Ожирение ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития

атипичной пневмонии у лиц инфицированных SARS-CoV-2 [24]. Метаболические изменения, наблюдаемые у пациентов с ожирением и диабетом, связаны с воспалительной реакцией [25,26]. В нескольких исследованиях сообщается о повышенных уровнях циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , IL-1 β и IL-6, у пациентов с ожирением [27]. Кроме того, висцеральный жир демонстрирует значительную одномерную связь с необходимостью интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 [28].

Ожирение сопровождается функциональной и структурной системной микрососудистой дисфункцией, [29] а эндотелий-зависимая микрососудистая вазодилатация при ожирении серьезно нарушается [30, 31, 32]. Кожная микроциркуляция в настоящее время рассматривается как доступный и показательный участок сосудистого русла для оценки системной микроциркуляторной реактивности [33, 34-36]. Снижение реакции вазодилатации на различные стимулы указывает на микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, являющуюся прогностическим фактором сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и клинического прогноза [37-40]. При ожирении происходят изменения на уровне микрососудистой сети, включающие уменьшение количества артериол или капилляров в сосудистом русле различных тканей. Наблюдаются как структурные, так и функциональные изменения микроциркуляции кожи, пропорциональные увеличению степени глобального и центрального ожирения, уровня артериального давления и степени инсулинорезистентности [41].

В противовес инфекционной пандемии, выступает наиболее распространенное хроническое неинфекционное заболевание человека – артериальная гипертензия (АГ) [42]. Ее определяют как гемодинамическое заболевание, при котором повышение артериального давления обусловлено увеличением сердечного выброса и/или увеличением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). ОПСС формируется на уровне резистивных микрососудов и зависит от их анатомических изменений в структуре отдельных сосудов сопротивления (например, увеличение соотношения их стенок к просвету), изменений, связанных с уменьшением плотности (разрежением) артериол или капилляров в данном сосудистом русле, механизмов, регулирующих сосудистый тонус [43]. Нарушения микроциркуляции при АГ носят системный характер и являются отличительной чертой отдаленных осложнений АГ. Возможно проведение функциональных и фармакологических тестов, отражающих реакции микрососудов на различные стимулы, как в норме, так и при патологии. Одним из современных методов оценки микроциркуляторного русла и состояния эндотелия является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Цель: сравнить показатели углеводного, липидного обмена, уровень адипокинов, маркеров воспаления и гемостаза, а также состояние микроциркуляции у больных АГ с ожирением и у больных АГ с нормальной массой тела через 1 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции в среднетяжелой и тяжелой форме.

Материалы и методы исследования

Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, в период с 2020-2021 гг. проходивших амбулаторное или ста-

ционарное обследование в отделе гипертонии.

Для исследования последовательно, амбулаторно, было отобрано 67 пациентов с АГ, перенесших COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, в период между 3-й и 4-ой неделями после выписки из стационара, в возрасте от 18 до 55 лет, обоего пола. В контрольную группу включены 20 пациентов с АГ и ожирением, не переносивших COVID-19. Пациенты, включенные в исследование, находились на подобранной антигипертензивной терапии с достигнутыми целевыми уровнями АД. В острый период новой коронавирусной инфекции, по данным выписок из стационаров, пациенты в 92% случаев получали НОАК, 67% больных получали пульс терапию глюкокортикостероидами, 72% – антибактериальную терапию, противовирусные препараты получали 80% пациентов (Фавипиравир, Тоцилизумаб, Олокизумаб).

Критериями исключения из исследования были тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца; онкологические заболевания; сахарный диабет 1 и 2 типа; установленный диагноз вторичной АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.), тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), клинически значимые нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 мкмоль/л, протеинурия); беременность и период лактации; нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия), хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадия, острая и хроническая сердечная недостаточность (I-IV ФК по NYHA), нестабильность веса (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 месяцев или участие в программах по его снижению); воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний); любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Антропометрические измерения

Обследование пациентов проводилось в утренние часы натощак. Измерения роста и массы тела производились с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Расчет ИМТ по формуле Кетле: $ИМТ = МТ, кг / (рост, м)^2$. В день исследования прием гипотензивных препаратов был отложен.

Лабораторная диагностика

В пробах венозной крови, взятой натощак из левой локтевой вены, после 12 часов голодания определялись следующие показатели: холестерин (ХС), триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, глюкоза, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ) и Д-димер. Лабораторные методы строго стандартизированы и выполнены в клинической и иммуно-биохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Инструментальная диагностика

Всем пациентам проводилось офисное измерение систолического и диастолического АД (САД, ДАД) методом Короткова. В статье представлены результаты среднего АД (САД, ДАД, ПАД), оцененное во время проведения САВИ (Fukuda Denshi Co. Ltd, Токио, Япония).

Оценка периферической микроциркуляции методом лазерной флоуметрии на аппарате ЛАКК и портативным прибором “Лазма”

Показатели микроциркуляции определялись методом лазерной доплеровской флоуметрии на портативном аппарате “ЛАЗМА ПФ” (НПП «Лазма», Россия, г. Москва).

Оценка показателей микроциркуляции проводилась в зоне Захарьина-Геда для сердца на предплечье, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Первым этапом исследовался оценивался базальный кровоток (5 минут), вторым этапом – кровоток на фоне окклюзионной пробы (окклюзия 5 минут, период восстановления 6-7 минут) согласно ранее описанным методикам [44]. Проводился анализ следующих показателей: среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М), нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока отражающих изменение пульсовой (Ас), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов, коэффициент вариации тканевого кровотока (Кв) что соответствует отношению между изменчивостью перфузии (σ) и средним уровнем перфузии ($K_v = \sigma / PM \cdot 100\%$; ед.), резерв микрокровотока при окклюзионной пробе (РКК). Вычисление амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения.

Оценка микроциркуляторного русла на уровне легочной ткани проводилась методом совмещенной с МСКТ однофотонно-эмиссионной скинтиграфии легких.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (ООО «Статтех»). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью меди-

аны (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1. По результатам скрининга обследуемые разделены на 2 группы с учетом ИМТ. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,742$), по числу курильщиков группы достоверно не отличались ($p=0,23$). Первая группа включала лиц с АГ и нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), перенесших COVID-19 в течении месяца, вторая группа состояла из лиц с АГ и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), перенесших COVID-19 в течении месяца. В группе пациентов с ожирением (группа 1) на долю женщин приходилось 39,1% (14), мужчин – 60,9% (19). В группе пациентов без ожирения (группа 2) – женщины составили 62,5% (19), мужчины – 37,5% (15). В контрольную группу было включено 20 пациентов с ожирением и АГ без COVID-19. Показатели ИМТ и окружности талии при сравнении групп, закономерно были выше в группе 2 ($p < 0,01$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, перенесших COVID-19 [собственные данные]

Table 1. Clinical characteristics of patients with hypertension who have undergone COVID-19 [own data]

Параметр	Группа 1 (n=34) ИМТ <25 кг/м ²	Группа 2 (n=33) ИМТ ≥30 кг/м ²	Группа 3 (n=20) контрольная	p
Возраст	48,1 (38,5-51,0)	47,5 (31,0-53,0)	42,0 (36,3-43,8)	н/д $p_2 < 0,02$ $p_3 = 0,004$
Окружность талии, см	72,3±12,0	111,4±12,3	109,3±13,8	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ н/д
Вес, кг	63,6±11,1	99,3±15,4	103,5±8,7	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ н/д
ИМТ, кг/м ²	23,1±4,7	33,4±4,8	32,1±5	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
САД(ср), мм рт. ст.	121,0±35,8	134,0±20,7	130,0±26,5	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ н/д
ДАД(ср), мм рт. ст.	77,0±23	86,8±10,7	86,0±20	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ н/д
ПАД(ср), мм рт. ст.	45,0±11	48,0±6	50,2±6	н/д

Примечание/Note: p_1 – значимость различий между 1 и 2 группами; p_2 – значимость различий между 1 и 3 группами; p_3 – значимость различий между 2 и 3 группами (p_1 – significance of differences between groups 1 and 2; p_2 – significance of differences between groups 1 and 3; p_3 – significance of differences between groups 2 and 3); н/д — не достоверно (not reliable)

Полученные показатели метаболизма, гемостаза и маркеров воспаления представлены в таблице 2. Показатели липидного профиля и уровня глюкозы натощак были достоверно выше у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы.

Во всех трех группах уровень Д-димера был в пределах референсных значений, что обусловлено приемом НОАК в течение месяца до проведения исследования. Однако, при сопоставлении результатов 1 и 2 группы с группой контроля, выявлено статистически значимое различие ($p<0,05$), лица, перенесшие коронавирусную инфекцию имели достоверно более высокий уровень этого показателя. В группе 2 значения фибриногена были выше референсных значений, однако без клинически значимых отклонений. При сопоставлении всех трех групп значимых различий не получено.

При оценке маркеров воспаления максимальные значения СРБ были выявлены в группах лиц с АГ, перенесших коронавирусную инфекцию, при этом пациенты с АГ и ожирением имели достоверно более высокие значения ($p<0,001$). У больных АГ с ожирением без COVID-19 СРБ был повышен незначительно.

В систематическом обзоре Yun-Ju Lai и соавт, в котором проанализировано 574 исследования из PubMed, CINAH и Embase, у пациентов с постковидным синдромом в сравнении с выздоровевшими пациентами сохранялись более высокие уровни IL-6, СРБ и ФНО- α [45]. В исследовании Петелиной Т.И. и соавт. были получены аналогичные нашим результаты, через 3 мес. после перенесенного COVID-19 в группах пациентов с АГ был выявлен превышающий референсные значения показатель концентрации СРБ со значением более высокой концентрацией в группе пациентов с ожирением ($p=0,032$) [46]. Это свидетельствует о сохраняющемся провоспалительном состоянии, степень которого зависит от наличия и выраженности ожирения. Длительно сохраняющиеся высокие градации воспаления могут приводить к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе атеросклеротического генеза у этой группы пациентов.

При оценке микроциркуляции первым этапом проведен сравнительный анализ средних значений изменения перфузии, вторым проанализированы изменения осцилляции кровотока. Полученные данные представлены в таблице 3. Выявлено статистически значимое снижение показателей тканевой гемоперфузии (М) во всех трех группах ($p<0,05$). Для оценки микроциркуляции учитывалось соотношение трех показателей: М, К_v, σ . В группе 2 отмечается наиболее выраженное снижение уровня коэффициента вариации (К_v) по сравнению с группой контроля, что отражает ухудшение состояния микроциркуляции. Снижение амплитуды А_m, А_n отражает дисфункцию нейрогенной и миогенной регуляции кровотока у пациентов 2-й группы. Данный факт свидетельствует о продолжительной вазоконстрикции с высокими рисками тромбообразования. По данным имеющейся литературы, спастический тип микроциркуляции характерен для лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, по большей части для лиц с АГ. Способствовать вазоконстрикции могут также такие факторы как активация провоспалительных цитокинов, состояние гипоксии, гиподинамия, метаболический синдром. Значительное ухудшение параметров микроциркуляции у пациентов с АГ и ожирением, перенесших COVID-19 свидетельствует о высоком риске тромбообразования и развития сердечно-сосудистых осложнений, что требует более тщательного наблюдения и лечения данной группы пациентов.

Изменения на уровне микроциркуляции можно обнаружить примерно у 93% пациентов с первичной АГ, задолго до появления клинических проявлений органной дисфункции [47]. Нарушения микроциркуляции при АГ носят системный характер и являются одним из патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений данного заболевания [48-50]. Также по результатам экспериментальных и клинических исследований установлена связь между избыточной массой тела и нарушением микроциркуляции [51,52]. Динамическое ухудшение параметров микроциркуляции на фоне COVID-19 у лиц с АГ и ожирением отмечено в работе Libby

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей метаболического обмена, маркеров воспаления и гемостаза у пациентов с АГ, перенесших COVID-19 [собственные данные]

Table 2. Comparative characteristics of metabolic metabolism, inflammatory markers and hemostasis in patients with hypertension who underwent COVID-19 [own data]

Параметр	Группа 1 (n=34) ИМТ <25 кг/м ²	Группа 2 (n=33) ИМТ ≥30 кг/м ²	Группа 3 (n=20) контрольная	p
ОХС, ммоль/л	4,51±0,68	6,21±0,87	5,36±0,4	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
ТГ, ммоль/л	1,10±0,18	3,06±1,39	1,69±1,21	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	4,8±0,3	5,9±0,86	5,4±0,7	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,009$
Д-димер, Мкг FEU/мл	288,3±240,7	367,4±180,3	183,4±79,9	$p_1=0,024$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
Фибриноген, г/л	3,3±0,6	4,4±0,8	3,0±0,4	н/д
СРБ, мг/л	24,70± 35,35	47,10±89,15	3,37±4,79	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – значимость различий между 1 и 2 группами; p_2 – значимость различий между 1 и 3 группами; p_3 – значимость различий между 2 и 3 группами (p_1 – significance of differences between groups 1 and 2; p_2 – significance of differences between groups 1 and 3; p_3 – significance of differences between groups 2 and 3)

P, Lüscher T, Bonaventura A. [53,54], признаки эндотелиальной дисфункции у этой категории пациентов сохранялись более года после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В нашей работе выявлены признаки снижения миогенной активности микроциркуляции в верхних конечностях, наиболее выраженные у лиц с АГ и ожирением, перенесших COVID-19. Миогенные колебания играют важную роль в процессе доставки кислорода к биологическим тканям. Снижение миогенных колебаний приводит к увеличению динамического сопротивления микрососудов и, как следствие, к снижению тканевого кровотока. В сочетании с наблюдаемым снижением нейрогенной регуляторной активности эти изменения могут указывать на активацию шунтирующих путей кровотока. В работе Королева А.И. [55], в зависимости от уровня ИМТ по мере роста тяжести ожирения отмечалось достоверное снижение уровня постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) на предплечье 264, 239 и 211% ($p < 0,05$) у группы мужчин с начальной АГ. В нашей работе, в рамках проведения окклюзионной пробы, отмечено снижение показателя резер-

ва кровотока (РК) во всех трех группах ниже нормальных значений. При сравнении показателей у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с группой контроля, показатель РК был статистически значимо ($p < 0,001$) снижен, что также может свидетельствовать о явлениях стаза и застоя крови в венах.

При оценке микроциркуляторного русла легочной ткани по показателям совмещенной с МСКТ перфузионной, однофотонно-эмиссионной скинтиграфии легких, достоверных различий между группами получено не было.

Таким образом, одной из важных стратегий наблюдения за больными в раннем постковидном периоде, особенно с АГ и ожирением, является комплексная оценка показателей метаболического статуса, маркеров воспаления и гемостаза (определение уровня СРБ, фибриногена и D-димера в динамике), а также оценка состояния сосудистой стенки и микроциркуляции. Выявление значительной отрицательной динамики данных параметров может свидетельствовать о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей микроциркуляции на уровне лучевой артерии у пациентов с АГ, перенесших COVID-19 [собственные данные]

Table 3. Comparative characteristics of microcirculation indicators at the level of the radial artery in patients with hypertension who underwent COVID-19 [own data]

Параметр	Группа 1 (n=34) ИМТ <25 кг/м ²	Группа 2 (n=33) ИМТ ≥30 кг/м ²	Группа 3 (n=20) контрольная	**p
*М, пф.ед	4,98±1,01	5,92±1,61	6,05±2,0	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Kv, пф.ед	8,84±1,14	3,94±0,08	5,50±0,17	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
σ, пф.ед	0,44±0,09	0,23±1,03	0,33±0,07	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Ан, пф.ед	0,12±0,10	0,04±0,13	0,14±0,08	p ₁ <0,002 н/д p ₃ <0,002
Ам, пф.ед	0,18±0,02	0,10±0,04	0,20±0,06	p ₁ <0,002 н/д p ₃ <0,002
Ас, пф.ед	0,43±0,04	0,17±0,02	0,19±0,03	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
РКК, %	118,2±3,3	124,6±4,1	146,1±5,6	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

*Примечание/Note: М – уровень базальной перфузии (basal perfusion level); Kv – коэффициент вариации (variation coefficient); σ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови М (average perfusion fluctuation relative to the average blood flow value M); Ам – амплитуда колебаний в пульсовом частотном спектре (oscillation amplitude in the pulse frequency spectrum); Ан – амплитуда колебаний в миогенном диапазоне (oscillation amplitude in the myogenic range); Ас – амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне (oscillation amplitude in the neurogenic range); РКК – резерв микрокровотока (microcirculation reserve)

**Примечание/Note: p₁ – значимость различий между 1 и 2 группами; p₂ – значимость различий между 1 и 3 группами; p₃ – значимость различий между 2 и 3 группами (p₁ – significance of differences between groups 1 and 2; p₂ – significance of differences between groups 1 and 3; p₃ – significance of differences between groups 2 and 3)

Список литературы/References:

- Информационная панель ВОЗ по коронавирусу COVID-19 <https://covid19.who.int/>, февраль 2024 г. дата последнего обращения. [WHO COVID-19 Coronavirus Dashboard, <https://covid19.who.int/>, February 2024, last accessed]
- Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 2020 Jul 7;142(1):68-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047549>
- Yelin, D., Wirtheim, E., Vetter, P., Kalil, A. C., Bruchfeld, J., Runold, M., Guaraldi, G., Mussini, C., Gudiol, C., Pujol, M., Bandera, A., Scudeller, L., Paul, M., Kaiser, L., & Leibovici, L. (2020). Long-term consequences of COVID-19: Research needs. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Oct;20(10):1115-1117. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30701-5)
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Lipowsky HH, Gao L, Lescanic A. Shedding of the endothelial glycocalyx in arterioles, capillaries, and venules and its effect on capillary hemodynamics during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2235-45. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00803.2011>
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389-391. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):448. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
- Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, Vander Heide RS. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1123-1125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>

- org/10.1161/circulationaha.120.049465
8. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 9. Armulik, A., Genove, G., & Betsholtz, C. (2011). Pericytes: Developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental Cell*. 2011 Aug 16;21(2):193-215. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.001>
 10. Eltzschig, H. K., & Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 17;364(7):656-65. <https://doi.org/10.1056/nejmra0910283>
 11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.510461>
 12. Capone, C., Faraco, G., Park, L., Cao, X., Davisson, R. L., & Iadecola, C. (2011). The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011 Jan;300(1):H397-407. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00679.2010>
 13. Kawamura H, Kobayashi M, Li Q, Yamanishi S, Katsumura K, Minami M, Wu DM, Puro DG. Effects of angiotensin II on the pericyte-containing microvasculature of the rat retina. *The Journal of Physiology*. 5 2004 Dec 15;561(Pt 3):671-683. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.073098>
 14. Burel-Vandenbos, F., Cardot-Leccia, N., & Passeron, T. (2020). Apoptosis and pericyte loss in alveolar capillaries in COVID-19 infection: Choice of markers matters. Author's reply. *Intensive Care Medicine*. 2020 Oct;46(10):1967-1968 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06220-1>
 15. Kato, K., Diéguez-Hurtado, R., Park, D. Y., Hong, S. P., Kato-Azuma, S., Adams, S., Stehling, M., Trappmann, B., Wrana, J. L., Koh, G. Y., & Adams, R. H. (2018). Pulmonary pericytes regulate lung morphogenesis. *Nature Communications*. 2018 Jun 22;9(1):2448. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04913-2>
 16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzanov A, Li WW, Li VW, Menter SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
 17. Fox, S. E., Li, G., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Lameira, F. S., Brown, J. Q., & Vander Heide, R. S. (2020). Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1123-1125. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049465>
 18. Isakson BE, Damon DN, Day KH, Liao Y, Duling BR. Connexin40 and connexin43 in mouse aortic endothelium: evidence for coordinated regulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006 Mar;290(3):H1199-1205. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00945.2005>
 19. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*. 2005 Jan-Feb;12(1):33-45. <https://doi.org/10.1080/10739680590895028>
 20. Pries AR, Höpfner M, le Noble F, Dewhirst MW, Secomb TW. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat Rev Cancer*. 2010 Aug;10(8):587-93. <https://doi.org/10.1038/nrc2895>
 21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 22. Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., Rech, R., Colombo, R., Antinori, S., Corbellino, M., Galli, M., Catena, E., Tosoni, A., Gianatti, A., & Nebuloni, M. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
 23. Hanley, B., Naresch, K. N., Roufosse, C., Nicholson, A. G., Weir, J., Cooke, G. S., Thurst, M., Manousop, P., Corbett, R., Goldin, R., Al-Sarraj, S., Abdolrasouli, A., Swann, O. C., Baillon, L., Penn, R., Barclay, W. S., Viola, P., & Osborn, M. (2020). Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-e253 [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4)
 24. Wani K, AlHarthi H, Alghamdi A, Sabico S, Al-Daghri NM. Role of NLRPs, inflammasome activation in obesity-mediated metabolic disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):511. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020511>
 25. Mastrocola R, Penna C, Tullio F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1-11. <https://doi.org/10.1155/2016/5271251>
 26. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-185. <https://doi.org/10.1038/nature1363>
 27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 28. Hill JH, Solt C, Foster MT. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;33(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0012>
 29. Virdis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(4). <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
 30. Varsamis P, Walther G, Share B, et al. Transient endothelial dysfunction induced by sugar-sweetened beverage consumption may be attenuated by a single bout of aerobic exercise. *Microvasc Res*. 2018;115:8-11. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.07.003>
 31. Hellmann M, Roustit M, Gaillard-Bigot F, Cracowski JL. Cutaneous iontophoresis of treprostinil, a prostacyclin analog, increases microvascular blood flow in diabetic malleolus area. *Eur J Pharmacol*. 2015;758:123-128. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.066>
 32. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res*. 2012;83(3):376-379. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.01.004>
 33. Cracowski JL, Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow: an updated focus on laser-based techniques. *Microcirculation*. 2016;23(5):337-344. <https://doi.org/10.1111/micc.12257>
 34. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-372. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00858.2007>
 35. Iredahl F, Löffberg A, Sjöberg F, Farnebo S, Tesselar E. Non-invasive measurement of skin microvascular response during pharmacological and physiological provocations. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133760>
 36. Tur E, Yosipovitch G, Bar-On Y. Skin reactive hyperemia in diabetic patients: a study by laser Doppler flowmetry. *Diabetes Care*. 1991;14(11):958-962. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x>
 37. Ijzerman RG, De Jongh RT, Beijl MAM, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(7):536-542. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x>
 38. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes - A novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med*. 2009;26(1):83-88. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02609.x>
 39. Ijzerman RG, Serne EH, Van Weissenbruch MH, De Jongh RT, Stehouwer CDA. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci*. 2003;104(3):247-252. <https://doi.org/10.1042/CS20020318>
 40. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653-658. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025404.78001.d8>
 41. Francischetti EA, Tibirica E, Da Silva EG, Rodrigues E, Celoria BM, De Abreu VG. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvasc Res*. 2011;81(3):325-330. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2011.01.002>
 42. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
 43. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):735-40. PMID: 11489784. <https://doi.org/10.1161/hc3101.091158>
 44. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей/ под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — Москва: Медицина: Шико, 2005. — 254 с.: ил., табл.; 22 см.; ISBN 5-225-04221-X: 1000 [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: Manual for physicians / edited by A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov. — Moscow: Medicine: Shiko, 2005. — 254 p.: ill., table; 22 cm; ISBN 5-225-04221-X: 1000 (In Russ.)]
 45. Lai YJ, Liu SH, Manachevskul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 20;10:1085988. PMID: 36744129; PMCID: PMC9895110. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>
 46. Петелина Т.И., Гаранина В.Д., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Жмуров Д.В., Жмуров В.А., Гапон Л.И., Капустина А.А. Динамика лабораторных параметров у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19- ассоциированную пневмонию. Клиническая лабораторная диагностика. 2024;69(4):108-116. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-4-108-116>
 47. [Petelina T.I., Garanina V.D., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Zhmurov D.V., Zhmurov V.A., Gapon L.I., Kapustina A.A. Dynamics of laboratory parameters in patients with arterial hypertension who underwent COVID-19-associated pneumonia. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2024;69(4):108-116 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-4-108-116>]
 47. Kowalik M, Mysliński W, Mosiewicz J. Cutaneous microcirculation reactivity in patients with arterial hypertension, taking into account intake of anti-hypertensive drugs. *Ann Agric Environ Med*. 2022 Dec 27;29(4):582-587. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36583327. <https://doi.org/10.26444/aem/157146>
 48. Jung F, Pindur G, Ohlmann P. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology*. 2013;50(5-6):241-55. <https://doi.org/10.3233/BIR-130645>
 49. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):69-76. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9236-x>
 50. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):29-38. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9231-7>
 51. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):69-76. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9236-x>
 52. Muris DM, Houben AJ, Schram MT, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):29-38. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9231-7>
 53. Celik T., Balta S., Karaman M., Ahmet Ay S., Demirkol S., Ozturk C., Dinc M., Unal H.U., Yilmaz M.I., Kilic S., et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: Comparative effects of amlodipine and valsartan. *Blood Press*. 2015;24:55-60. PMID: 25390761. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.972816>
 54. Savoia C., Grassi G. Exercise activity and endothelial function: The uprising role of endothelial progenitor cells in vascular protection. *J Hypertens*. 2012;30:2083-2084. PMID: 23052045. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835a0d31>
 55. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю., Михайлова М.А., Дадаева В.А., Васильев Д.К., Акашева Д.У., Драпкина О.М. Особенности микроциркуляции в коже в зависимости от индекса массы тела у мужчин с нормальным артериальным давлением. Профилактическая медицина. 2020;23(5):144-151. <https://doi.org/10.17116/profmed202023051144>
 - [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Skin microvascular change in men with normal arterial pressure depending on body mass index. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(5):144-151. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202023051144>]