



Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, И. В. ВАРТАНОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Считается, что нарушение микроциркуляции вследствие дисфункции эндотелия при COVID-19 является важнейшим звеном патогенеза этого заболевания. Однако в силу сложности применения инструментальных методов ее оценки у больных в критическом состоянии имеющиеся в литературе данные о конкретных проявлениях эндотелиальной дисфункции весьма противоречивы.

Цель: определить наиболее характерные капилляроскопические признаки микрососудистых нарушений и оценить состояние регуляции микрокровотока у больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов с COVID-19 в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также 12 пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией, не болевших COVID-19 (группа сравнения). Всем пациентам выполняли микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти, определяли диаметры венозного, артериального и переходного отделов капилляров, высоту капиллярных петель, плотность капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны, среднюю линейную скорость капиллярного кровотока (ЛСКК), толщину периваскулярной зоны, учитывали наличие аваскулярных зон, количество капилляров в визуализируемом поле с циркулирующими агрегатами в просвете, а также форму капилляров. Дополнительно проводили окклюзионную пробу с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии 32 пациентам с COVID-19. Оценивали максимальный постокклюзионный прирост кровотока в момент сдувания манжеты, а также изменения среднего значения постокклюзионного кровотока относительно исходного в течение 3 мин после сдувания манжеты.

Результаты. У 53 (88,3%) пациентов с COVID-19 выявлены нарушения, соответствующие хроническим изменениям микроциркуляции в виде преобладания патологических форм капилляров. В 100% случаев у них выявлены микроагрегаты в просветах капилляров, снижение линейной скорости кровотока. При сравнении групп пациентов с разным исходом обнаружены статистически значимые различия между показателями ЛСКК (у выживших – $354,35 \pm 44,78$ мкм/с, у умерших – $278,4 \pm 26,59$ мкм/с), а также между показателями толщины периваскулярной зоны ($95,35 \pm 15,96$ мкм против $159,93 \pm 19,90$ мкм). По результатам постокклюзионной пробы выявлена значимая разница между группами по показателю максимального постокклюзионного прироста ($39,42 \pm 3,85$ ВПУ в группе с благоприятным исходом, $27,69 \pm 3,19$ ВПУ в группе с неблагоприятным исходом, $47,23 \pm 1,78$ ВПУ в группе контроля). В обеих группах отмечено отсутствие прироста этого показателя относительно исходного кровотока. При этом в группе контроля средний показатель постокклюзионного кровотока оказался больше исходного уровня.

Выводы. Острые нарушения микроциркуляции со снижением ЛСКК, циркуляцией агрегатов, увеличением толщины периваскулярной зоны выявляются у всех пациентов с тяжелым течением COVID-19, но особенно у лиц с неблагоприятным исходом. Нарушения регуляции сосудистого тонуса проявляются отсутствием реактивной гиперемии в ответ на острую ишемию, а также снижением максимального поток-индуцированного прироста. Данные изменения укладываются в понятие «эндотелиальная дисфункция». Имеющиеся у большинства пациентов признаки хронических нарушений микроциркуляции увеличивают риск тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, эпителиальная дисфункция, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Петрищев Н. Н., Вартанова И. В. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7-19. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19

Microcirculation Disorders in Patients with Severe COVID-19

E. E. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, N. N. PETRISHCHEV, I. V. VARTANOVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Impaired microcirculation due to endothelial dysfunction in COVID-19 is considered to be the most important link in the pathogenesis of this disease. However, due to the complexity of its instrumental assessment in critically ill patients, the data available in the literature on specific manifestations of endothelial dysfunction are very contradictory.

The objective: to determine the most characteristic capillaroscopic signs of microvascular disorders and to assess the state of microcirculation regulation in patients with severe COVID-19.

Subjects and Methods. When admitted to the intensive care unit, 60 patients with COVID-19 and 12 patients with chronic cardiovascular pathology without COVID-19 (Comparison Group) were examined. All patients underwent microscopy of the microcirculatory bed of finger nail bed; the following parameters were assessed: diameters of the venous, arterial and transitional parts of capillaries, height of capillary loops, density of capillaries per 1 mm of the length of the perivascular zone, the average linear velocity of capillary blood flow (LVCFB), and thickness of the perivascular zone. The presence of avascular zones, the number of capillaries in the visualized field with circulating aggregates in the lumen, and the shape of capillaries were taken into account. In addition, an occlusion test using laser Doppler flowmetry was performed in 32 patients with COVID-19. The maximum post-occlusive increase in blood flow at the moment of cuff deflation was assessed, as well as changes in the mean value of post-occlusive blood flow relative to the baseline within 3 minutes after cuff deflation.

Results. In 53 (88.3%) patients with COVID-19, abnormalities corresponding to chronic microcirculatory changes in the form of predominance of pathological capillary forms were detected. Microaggregates in the lumen of capillaries and decreased linear velocity of blood flow were revealed in 100% of cases. When comparing groups of patients with different outcomes, statistically significant differences were revealed between the LVCFB parameters (in the survivors – 354.35 ± 44.78 $\mu\text{m}/\text{sec}$, in the deceased – 278.4 ± 26.59 $\mu\text{m}/\text{sec}$), as well as between the values of the perivascular zones thickness (95.35 ± 15.96 microns versus 159.93 ± 19.90 microns). The results of the post-occlusion test revealed a significant difference between the groups in terms of the maximum post-occlusion gain (39.42 ± 3.85 BPU in the group with a favorable outcome, 27.69 ± 3.19 BPU in the group with an unfavorable outcome, 47.23 ± 1.78 BPU in the control group). In both groups, there was no increase in this parameter relative to the initial blood flow. At the same time, in the control group, the average index of post-occlusive blood flow was higher than the initial level.

Conclusions. Acute microcirculation disorders with decreased linear velocity of capillary blood flow, circulation of aggregates, increased thickness of the perivascular zone were detected in all patients with severe COVID-19 but especially in those with unfavorable outcomes. Vascular tone regulation disorders were manifested by the absence of reactive hyperemia in response to acute ischemia, as well as a decrease in maximal flow-induced increase. These changes fit into the concept of endothelial dysfunction. Signs of chronic microcirculation disorders in most patients increase the risk of severe COVID-19.

Key words: COVID-19, microcirculation, epithelial dysfunction, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry

For citations: Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Petrishchev N.N., Vartanova I.V. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 7-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19

Для корреспонденции:

Ладожская-Гапеевко Екатерина Евгеньевна
E-mail: ulfkote@mail.ru

Correspondence:

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko
Email: ulfkote@mail.ru

Пандемия SARS-CoV-2 стала беспрецедентной проблемой для медицинского сообщества. На сегодняшний день патогенез вызванного этим вирусом заболевания (COVID-19) остается до конца неясным, при этом появляется все больше данных, подтверждающих важную роль нарушений микроциркуляции в развитии этого заболевания, которые, как предполагается, носят системный характер [11, 13, 19, 33, 37]. При COVID-19 высок риск нелегочных осложнений, таких как острое повреждение миокарда, почечная недостаточность или тромбоэмболические осложнения [53]. Результаты патолого-анатомических исследований также свидетельствуют, что в патологический процесс вовлекаются не только легкие, но и другие органы и системы, в том числе и кожа [14]. В соответствии с современными представлениями возможное объединяющее объяснение этих явлений кроется в развивающейся глубокой эндотелиальной дисфункции [4, 31, 39]. Инфекция SARS-CoV-2 оказывает воздействие на сосудистую систему и изменяет свертывающие свойства крови, повреждая стенки сосудов и вызывая образование тромбов как в больших, так и в микроскопических кровеносных сосудах [7]. Кроме того, различные исследователи выявляли нарушение регуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикторного компонента [11, 27, 45, 47]. Многие долговременные последствия перенесенной инфекции, по-видимому, также связаны с нарушением капиллярного кровотока.

В предыдущей работе мы показали возможность использования для прикроватной оценки микроциркуляции у больных COVID-19 переносной витальной микроскопии ногтевого ложа [3]. Более того, накопленный в последующем опыт позволил нам считать, что прямое наблюдение за микрососудистым ложем может подтвердить гипотезу о роли механизмов активации и дисфункции эндотелия, улучшить в целом понимание патогенеза COVID-19.

Цель исследования: определить наиболее характерные капилляроскопические признаки микрососудистых нарушений и оценить состояние регуляции микрокровотока у больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов с тяжелым течением COVID-19, поступивших в отделение

реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В интересах исследования при поступлении пациентов в ОРИТ фиксировали значения фибриногена (г/л), D-димера (нг/мл), С-реактивного белка (мг/л), прокальцитонина. У всех пациентов диагноз COVID-19 подтвержден путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, а также характерной картиной изменения в легких при компьютерной томографии.

Демографические и клинико-лабораторные данные пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1. В зависимости от исходов лечения ретроспективно обследуемых пациентов разделили на две группы («выжившие», или выписанные из стационара, – 1-я группа и «умершие» – 2-я группа).

Показанием для перевода пациентов в ОРИТ являлась прогрессирующая острая дыхательная недостаточность. При поступлении в отделение значение показателя насыщения гемоглобина кислородом при дыхании атмосферным воздухом по данным пульсоксиметрии не превышало 85%. В момент поступления пациентам была продолжена респираторная терапия в соответствии с тяжестью гипоксемии. Для достижения целевых показателей оксигенации ($SpO_2 = 90-93\%$) в зависимости от тяжести состояния и эффекта проводили инсуффляцию кислорода через лицевую маску с потоком 10–15 л/мин, высокопоточную вентиляцию легких с потоком 30–60 л/мин, а также использовали неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску. В случае неэффективности неинвазивных методов респираторной поддержки выполняли интубацию трахеи и инициировали инвазивную вентиляцию легких. Пациентов, которым инициировали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при поступлении в ОРИТ, в исследование не включали.

В исследование также не включали больных с проявлениями синдрома мультиорганной дисфункции (нарушения сознания, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность) на момент поступления в ОРИТ. Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адреномиметической поддержки.

Критерием исключения служило также наличие признаков бактериальной инфекции в момент поступления в ОРИТ (уровень прокальцитонина $> 0,5$ нг/мл). Кроме того, в исследование не

Таблица 1. Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов с COVID-19

Table 1. Demographic and clinical laboratory characteristics of patients with COVID-19

Показатель	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)
Пол м/ж	М – 16 (48,5%) Ж – 17 (51,5%)	М – 21 (77,8%) Ж – 6 (22,2%)
Возраст, лет	62,42 ± 0,34	62,0 ± 0,5
Компьютерная томография (КТ)	КТ-1 – 0	КТ-1 – 1 (3,7%)
	КТ-2 – 9 (27,27%)	КТ-2 – 4 (14,81%)
	КТ-3 – 20 (60,61%)	КТ-3 – 10 (37,04%)
	КТ-4 – 4 (12,12%)	КТ-4 – 12 (44,45%)
Респираторная поддержка	Инсуффляция O ₂ – 27 (81,82%)	Инсуффляция O ₂ – 12 (44,44%)
	ВПО – 2 (6,06%)	ВПО – 5 (18,52%)
	НИВЛ – 4 (12,12%)	НИВЛ – 10 (37,04%)
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	10,80 ± 0,14	10,57 ± 0,22
Лимфоциты (%)	9,36 ± 0,17	10,20 ± 0,49
СРБ (мг/л)	107,47 ± 1,92	138,92 ± 3,00
D-димер (нг/мл)	1 072,94 ± 31,71	3 917,65 ± 371,35*
Фибриноген (г/л)	5,79 ± 0,04	6,22 ± 0,060

Примечание.* – p < 0,05; ВПО – высокопоточная оксигенация, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по NYHA и хронической почечной недостаточностью, требующей проведения диализа.

Большинство обследованных больных (58 человек) имели сопутствующую хроническую патологию (табл. 2). Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (44 больных), ишемическая болезнь сердца (37 больных), сахарный диабет (21 больной) и ожирение (22 больных). У 41 пациента имелась сочетанная патология.

Исследование функционального состояния микроциркуляторного русла проводили в день поступления в ОРИТ. Всем пациентам выполняли витальную капилляроскопию ногтевого ложа пальцев кисти. Видеомикроскопическое исследование

осуществляли при помощи электронного капилляроскопа ЦАВ С-01 (ЗАО центр «Анализ Веществ»), оснащенного программным обеспечением, позволяющим проводить измерения морфометрических и скоростных параметров капиллярного русла. Оценивали следующие показатели: линейную плотность капиллярной сети (на 1 мм длины краевой зоны в норме 8–10 капилляров), высоту капилляров (в норме 92–295 мкм), размер периваскулярной зоны (в норме до 100 мкм), диаметры артериальной, переходной и венозной частей капилляров (в норме 7–17, 8–21 и 11,0–20,6 мкм соответственно), среднюю линейную скорость в капилляре (в норме 500–1 000 мкм/с), процент капилляров визуализируемого поля, содержащих постоянно циркулирующие агрегаты (в норме за 10 с может наблюдаться 1–2 агрегата). В связи с невозможностью точного определения степени внутрисосудистой агрегации применена упрощенная система оценки по следующим критериям: микроагрегаты определяются в единичных капиллярах визуализируемого поля (+), микроагрегаты определяются примерно в 50% капилляров визуализируемого поля (++) , микроагрегаты определяются более чем в 75% капилляров визуализируемого поля (+++).

Оценивали такие качественные показатели, как преимущественная форма капиллярных петель, а также наличие аваскулярных зон и явлений стаза.

Известно, что при ряде хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т. д.) конфигурация капилляров кожи может претерпевать существенные структурные изменения в виде перекрута, извития, неравномерного утолщения, образования кустистых форм [1]. Так как у многих пациентов были сопутствующие заболевания, для валидации скоростных показателей микрокровотока дополни-

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у включенных в исследование пациентов с COVID-19

Table 2. Comorbidities in enrolled COVID-19 patients

Сопутствующие заболевания	Число больных, n (%)
Артериальная гипертония	44 (73,3%)
Ишемическая болезнь сердца	37 (61,7%)
Сахарный диабет	21 (35%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (8,3%)
Фибрилляция предсердий	9 (15%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (8,3%)
Хроническая болезнь почек	3 (5%)
Ожирение	22 (36,7%)
Гематологические заболевания	2 (3,3%)
Интерстициальные заболевания легких	1 (1,6%)
Сочетанная патология	41 (68,3%)
Без сопутствующей патологии	2 (3,3%)

тельно обследована группа пациентов со сходной сопутствующей патологией (плановые кардиохирургические пациенты), но не болевших COVID-19. У 9 из 12 (75%) пациентов данной группы наблюдались структурные изменения формы капилляров, при этом средняя линейная скорость в капилляре у всех пациентов оставалась в норме и составила $687,31 \pm 37,19$ мкм/с. Полученные при их обследовании данные использовались в качестве контрольных (группа сравнения).

Одновременно с микроскопией 32 пациентам из 60 выполнена окклюзионная проба с применением метода лазерной доплеровской флоуметрии. Лазерную доплеровскую флоуметрию выполняли при помощи полиграфа Biorac Systems, Inc, MP-150 (USA) с накожным лазерным доплеровским датчиком TSD 140. Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили с использованием манжеты тонометра, лазерный датчик устанавливали на ладонной поверхности среднего пальца кисти. Исходно регистрировали базовый микрокровоток (измеряется в перфузионных единицах), затем в манжету нагнетали воздух до значения на 30–50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления пациента. Далее регистрировали кровотоки окклюзии в течение 1 мин, затем быстро спускали манжету и регистрировали постокклюзионный микрокровоток еще в течение 3 мин. Оценивали величину исходного микрокровотока, амплитуду максимального прироста и среднее значение постокклюзионного кровотока (рис. 1). Считается, что данная проба отражает эндотелий-зависимую вазодилатацию в ответ на острую ишемию и является информативной для выявления эндотелиальной дисфункции, одними из проявлений которой являются уменьшение резерва кровотока (максимального прироста) и отсутствие постишемической гиперемии.



Рис. 1. Результаты окклюзионной пробы в норме
Fig. 1. Normal results of the occlusion test

Функциональные пробы при проведении лазерной доплеровской флоуметрии (окклюзионная, тепловая и фармакологическая) позволяют оценить индуцированную продукцию оксида азота эндотелием. Принцип окклюзионной пробы аналогичен таковому при оценке поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковыми методами. Однако при выполнении окклюзионной пробы у

здоровых лиц с помощью ультразвуковой доплерографии регистрируется увеличение диаметра плечевой артерии в пределах 10–15%, а с помощью лазерной доплеровской флоуметрии перфузия микроциркуляторного русла может увеличиваться в 5 раз и более, что обеспечивает более раннее и доказательное выявление нарушения вазомоторной функции эндотелия.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 для Windows (USA). При нормальном распределении чисел в группе для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, – Вилкоксона. В зависимости от характера распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и 10-го, и 90-го перцентилей. Частоту явлений в группе оценивали на основании точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Конфигурация капиллярных петель. В норме аваскулярные зоны и явления стаза отсутствуют, а преимущественная форма капилляров в области ногтевого ложа кисти – в виде шпильки, без перекрутов, извития и локальных утолщений (рис. 2А). Качественный анализ микроскопической картины у пациентов с COVID-19 в 53 (88,3%) случаях из 60 выявил извитую форму капиллярных петель (рис. 2Б, 2В). Аналогичные структурные изменения формы капилляров имели место и у пациентов контрольной группы (со сходной хронической патологией).

Скорость капиллярного кровотока. У всех пациентов с COVID-19, включенных в исследование, обнаружено замедление скорости капиллярного кровотока менее 400 мкм/с, что согласуется с результатами предыдущего исследования, выполненного у небольшой группы пациентов [3]. При этом отмечена «мозаичность» капилляроскопической картины, проявлявшаяся тем, что в части капилляров сохранялся однородный кровоток. Одновременно с этим определялись капилляры с неоднородным замедленным кровотоком с циркулирующими микроагрегатами (рис. 3). В капиллярах с циркулирующими агрегатами отмечена более низкая скорость. В некоторых случаях одновременно определялись капилляры с явлениями маятникообразного движения, стаза и вялого однородного кровотока. В связи с этим оценку средней линейной скорости кровотока проводили в пяти капиллярах с наибольшей скоростью в рамках визуализированного поля.

При сравнении показателей микроциркуляции между группами выживших и умерших статистически значимые различия средних величин выявлены лишь по трем показателям: высоте капиллярной петли, толщине периваскулярной зоны и линейной скорости капиллярного кровотока (табл. 3).

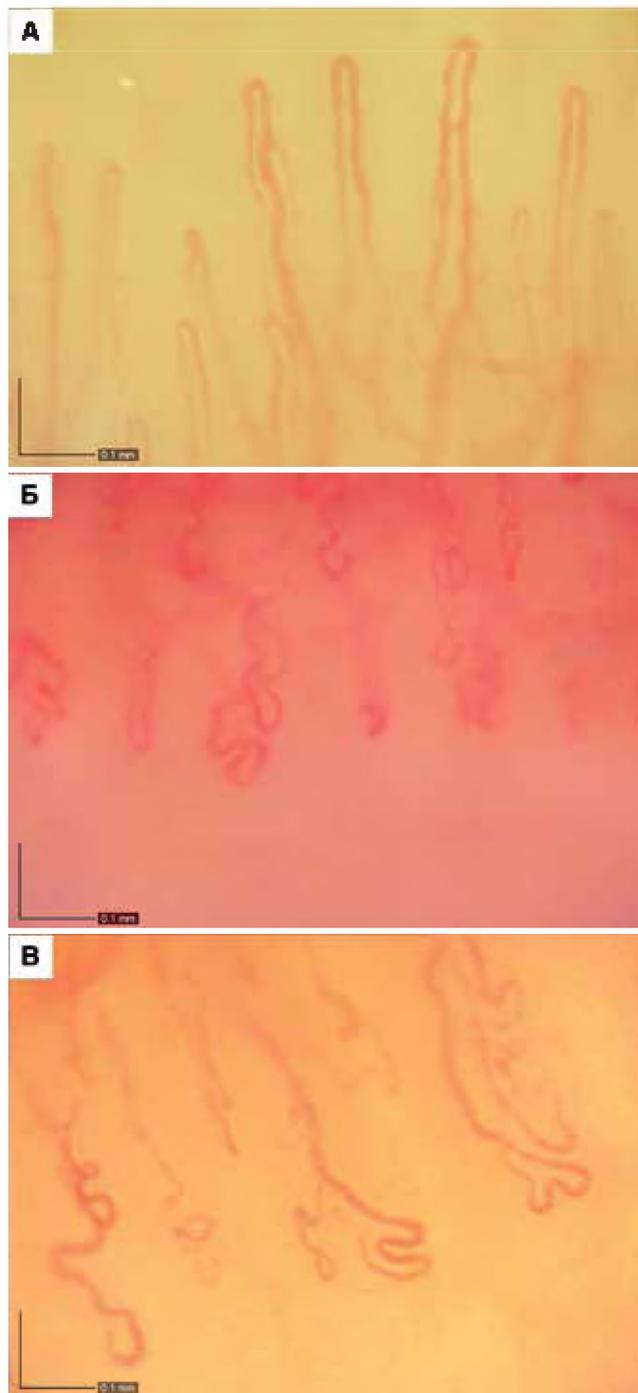


Рис. 2. *Формы капилляров:*

А – нормальная форма капилляров ногтевого ложа кисти.

Б, В – патологические формы капилляров у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Fig. 2. *Capillary types:*

A – a normal shape of capillaries of the hand nail bed.

Б, В – pathologic capillaries in patients with severe COVID-19

Линейная скорость капиллярного кровотока оказалась значительно ниже во 2-й группе (умершие) по сравнению с 1-й ($354,35 \pm 44,78$ мкм/с против $278,4 \pm 26,59$ мкм/с соответственно).

Между 1-й и 2-й группами также выявлены статистически значимые различия в степени агрегации, в то же время в обеих группах преобладали

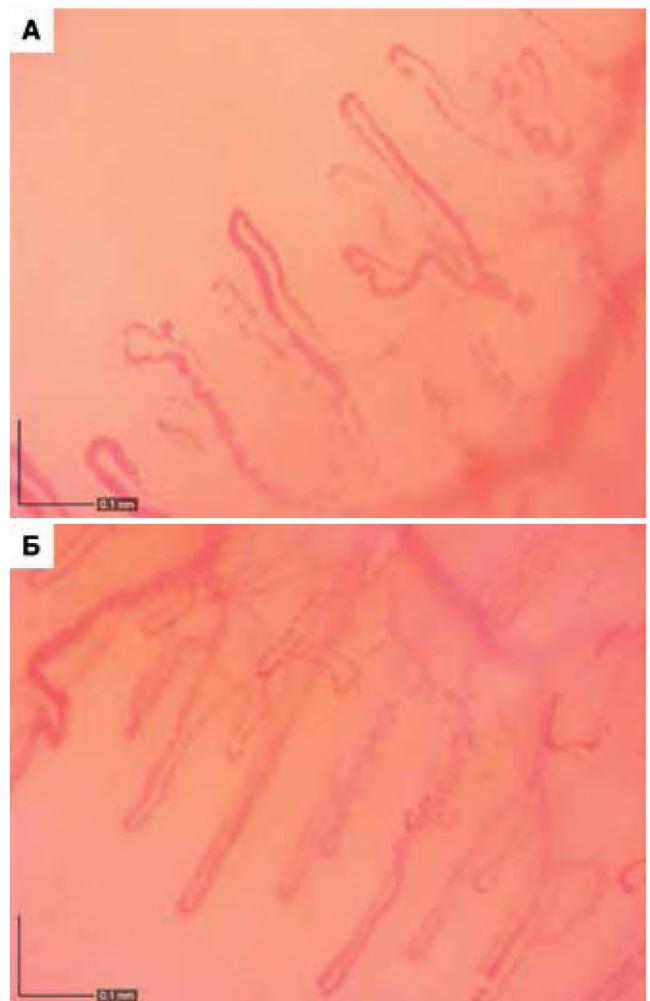


Рис. 3. *Микроагрегаты в просвете капилляров:*

А – агрегаты определяются более чем в 75% капилляров.

Б – агрегаты определяются примерно в 50% визуализируемых капилляров

Fig. 3. *Microaggregates in the capillary lumen:*

A – aggregates are visualized in more than 75% of capillaries.

Б – aggregates are detected in about 50% of visualized capillaries

пациенты, у которых микроагрегаты определялись более чем в 50% сосудов визуализируемого поля (табл. 4).

Стоит отметить, что у пациентов группы сравнения не выявлено капилляров с циркулирующими агрегатами, кровоток носил однородный характер. Линейная скорость капиллярного кровотока составила $687,31 \pm 37,19$ мкм/с, что значимо отличало их от пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Значения высоты капиллярной петли также различались в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, но при этом находились в пределах референсных значений. Однако у пациентов с благоприятным исходом среднее значение высоты капиллярных петель было ближе к верхней границе нормы ($236,35 \pm 60,11$ мкм) в отличие от пациентов с неблагоприятным исходом ($159,93 \pm 74,47$ мкм), что, вероятно, связано со степенью деформации и извитостью капиллярных

Таблица 3. Результаты капилляроскопии в 1-е сут пребывания в отделении реанимации

Table 3. Capillaroscopy results on day 1 of stay in the intensive care unit

Показатель в 1-е сут пребывания в ОРИТ	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)	Контроль (n = 12)
Количество капилляров в 1 мм периваскулярной зоны (шт.)	9,94 ± 0,15	9,6 ± 0,6	10,17 ± 0,29
Высота капиллярной петли (мкм)	236,35 ± 3,76*	191,53 ± 13,96*	214,22 ± 11,53
Толщина периваскулярной зоны (мкм)	95,35 ± 15,96*	159,93 ± 19,90*	88,23 ± 9,24
Диаметр артериального отдела капилляра (мкм)	6,88 ± 0,42	7,66 ± 0,99	6,64 ± 0,46
Диаметр венозного отдела капилляра (мкм)	13,82 ± 4,33	15,2 ± 1,14	14,77 ± 1,12
Диаметр переходного отдела капилляра (мкм)	11,35 ± 1,07	11,73 ± 1,0	10,93 ± 0,87
Линейная скорость капиллярного кровотока (мкм/с)	354,35 ± 44,78	278,4 ± 26,59*	687,31 ± 37,19

Примечание: * – $p < 0,05$ (по сравнению с 1-й группой)

Таблица 4. Степень внутрисосудистой агрегации у больных с COVID-19

Table 4. Degree of intravascular aggregation in patients with COVID-19

Степень агрегации	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 27)
+	3 (9,09%)	0
++	24 (72,73%)	2 (7,41%)
+++	6 (18,2%)	25 (92,59%)

Примечание: *+ – микроагрегаты определяются в единичных сосудах визуализируемого поля, *++ – микроагрегаты определяются примерно в 50% сосудов визуализируемого поля, *+++ – микроагрегаты определяются во всех сосудах визуализируемого поля

петель и относится к последствиям хронического нарушения микроциркуляции.

Плотность капилляров (количество капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны) в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом не различалась и оставалась в пределах нормы ($9,94 \pm 2,44$ и $9,60 \pm 2,23$ мкм соответственно).

Периваскулярная зона. У пациентов с неблагоприятным исходом имело место увеличение ее размера (вероятно, за счет изменения проницаемости) по сравнению с 1-й группой ($159,93 \pm 19,90$ и $95,35 \pm 15,96$ мкм), что, вероятно, свидетельствует о более тяжелой степени микроциркуляторных расстройств. Статистически значимых различий в толщине периваскулярной зоны между 1-й группой и контрольной группой не выявлено.

Результаты окклюзионной пробы. При сравнении результатов окклюзионной пробы у 32 пациентов с COVID-19 с результатами исследования в группе сравнения выявлен общий признак: отсутствие постокклюзионной гиперемии, т. е. отсутствие прироста среднего показателя микроциркуляции (ВРУ) постокклюзионного кровотока (рис. 4, 5), что свидетельствует о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию. В норме среднее значение величины постокклюзионного кровотока должно превышать среднее значение исходного примерно на 25%.

В ходе статистического анализа выявлено, что между выборками в 1-й и 2-й группах нет значи-



Рис. 4. Пример окклюзионной пробы в группе сравнения

Fig. 4. Example of the occlusion test in Comparison Group

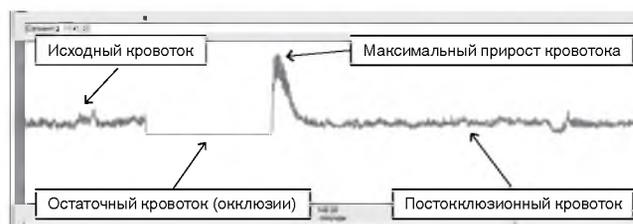


Рис. 5. Пример окклюзионной пробы у больного COVID-19

Fig. 5. Example of the occlusion test in the COVID-19 patient

мой разницы по показателю исходного кровотока (табл. 5). Однако имеется статистически значимая разница по показателю максимального прироста кровотока после окклюзии между пациентами 1-й и 2-й групп, а также в сравнении с группой контроля. В группе с неблагоприятным исходом он был меньше ($27,69 \pm 3,19$ против $39,42 \pm 3,85$). Кроме того, в обеих группах выявлено уменьшение постокклюзионного кровотока относительно исходного, что свидетельствует не только об отсутствии постишемической гиперемии, но, напротив, о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию.

Обсуждение результатов

Исследование было нацелено на выявление наиболее характерных капилляроскопических признаков нарушения микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (нарушения внутрисосудистого гемостаза, сосудистой проницаемости и регуляции тонуса). В отличие от эксперименталь-

Таблица 5. Показатели окклюзионной пробы, выполненной в 1-е сут пребывания в отделении реанимации у пациентов 1-й и 2-й групп и контрольной группы

Table 5. Parameters of the occlusion test performed on day 1 of stay in the intensive care unit in patients from Groups 1, 2 and Control Group

Показатели	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 12)
Пм исх. (ВПУ)	7,69 ± 1,22	6,33 ± 0,82	8,75 ± 0,96
ПМ окклюзии (ВПУ)	1,71 ± 0,89	1,87 ± 0,62	1,22 ± 0,53
Макс. прирост (ВПУ)	39,42 ± 3,85*	27,69 ± 3,19*	47,23 ± 1,78*
ПМ постоккл. (ВПУ)	6,59 ± 1,20*	6,14 ± 1,04	12,51 ± 1,31*

Примечание: * – $p < 0,05$

ных исследований, решение такой задачи в условиях клиники, особенно у больных в критическом состоянии, весьма затруднено, поэтому публикации о состоянии микроциркуляторного русла у пациентов с COVID-19 на сегодняшний день носят единичный характер. В основном представлены результаты сублингвальной микроскопии, с помощью которой оценивались показатели микрососудистой плотности (артериолы, вены, капилляры), индекс микрососудистого кровотока (MFI), скорость движения эритроцитов, доля перфузируемых микрососудов, плотность перфузируемых сосудов и др. Однако результаты и этих немногочисленных исследований достаточно противоречивы. В одной из работ авторы акцентируют внимание на снижении у больных с COVID-19 плотности сосудов мелкого калибра (капилляров) и толщины гликокаликса. Причем более выраженные изменения были выявлены у пациентов, которым проводили ИВЛ [45]. Другие авторы отмечают нормальные значения общей микрососудистой плотности на фоне снижения количества перфузируемых микрососудов и снижения скорости кровотока [32]. В проспективном исследовании, в котором проводили сравнение показателей у больных с тяжелым течением COVID-19 без сепсиса и у пациентов с септическим шоком (без COVID-19), микроциркуляторный индекс оказался ниже во 2-й группе, что можно трактовать как менее выраженные проявления эндотелиальной дисфункции у больных без бактериального повреждения [29]. При сравнении показателей микроциркуляции в группах пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состоянии выявлены более высокие скорости в микроциркуляторном русле и более высокая плотность микрососудов у больных в критическом состоянии [6]. Учитывая, что эти показатели являются общими расчетными для всех визуализируемых микрососудов (крупного, мелкого и среднего калибра), вероятно, речь идет о возрастании скорости за счет увеличения доли нутритивного кровотока (преобладания шунтирования из артериол в вены, минуя капилляры). Что касается сосудистой плотности (общий показатель для всех микрососудов), то вклад в общую длину вносит не только количество, но и индивидуальная протяженность каждого микрососуда. А если его структура изменена, например при повышенной извитости, то это будет также вносить вклад в общий

показатель. Для подтверждения роли дисфункции эндотелия проведено одновременное исследование микроциркуляции с определением маркеров эндотелиальной дисфункции [протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда (ADAMTS13), фактор роста эндотелия (VEGF-A)]. В результате исследования обнаружена сильная корреляция этих показателей с показателями, характеризующими тяжесть состояния пациентов с COVID-19 [2, 45].

Мы для исследования главным методом диагностики выбрали витальную микроскопию ногтевого ложа пальцев кисти, считая его наиболее удобным по нескольким причинам. Во-первых, в основном все пациенты находились в ясном сознании, большая часть из них получала респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких или инсуффляции кислорода через лицевую маску. В этом случае выполнение сублингвальной микроскопии сопряжено с физическим и психологическим дискомфортом. Во-вторых, витальная капилляроскопия позволяет оценивать изолированно дистальный отдел микроциркуляторного русла (капилляры), ответственный за весь тканевой метаболизм. При этом ориентация дистальных капилляров околоногтевой области является строго горизонтальной, что позволяет более точно оценить линейную скорость капиллярного кровотока. Современные исследования подтверждают, что степени нарушения микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии, выявленные методами сублингвальной микроскопии и капилляроскопии ногтевого ложа, коррелируют [5].

Для оценки сохранности регуляции сосудистого тонуса нами применен функциональный тест с окклюзионной пробой. Считается, что метод лазерной доплеровской флоуметрии с проведением окклюзионной пробы может быть достаточно информативным для оценки поток-индуцированной и пост-ишемической гиперемии, для выявления признаков дисфункции эндотелия [10, 21, 43, 50].

Результаты нашего исследования показали наличие у больных с COVID-19 следующих признаков микроциркуляторных нарушений: увеличение количества циркулирующих микроагрегатов (степень агрегации), снижение линейной скорости капиллярного кровотока и изменения толщины периваскулярной зоны. Причем значения этих показателей у выживших и у умерших значимо раз-

личались. Результаты окклюзионной пробы показали отсутствие постокклюзионной гиперемии, что свидетельствовало о тенденции к вазоспастической реакции в ответ на острую ишемию, особенно у лиц с неблагоприятным исходом.

Кроме того, у большинства пациентов выявлено изменение конфигурации капиллярных петель (в 88,3% случаев извитая форма). У больных без COVID-19, но имевших хронические заболевания (группа сравнения), обнаружены схожие изменения формы капилляров в области ногтевого ложа пальцев кисти, что, вероятно, является проявлением хронической эндотелиальной дисфункции. Можно предположить, что пациенты с хроническими заболеваниями, имеющие деформацию капиллярного русла, имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. Подобную позицию разделяют и другие авторы [8, 9], исходя из того, что обострение эндотелиальной дисфункции при COVID-19 может ухудшить перфузию органов и вызвать прокоагуляционное состояние, приводящее как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим явлениям. Отсюда понятны результаты эпидемиологических исследований, согласно которым тяжелые случаи заболевания или смерти из-за COVID-19 часто имеют место у лиц пожилого возраста, страдающих гипертонией, ожирением, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 26, 53].

Таким образом, результаты работы показали, что наиболее характерными признаками острого нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19 являются: циркуляция микроагрегатов, снижение линейной скорости капиллярного кровотока ниже 400 мкм/с на фоне стабильной гемодинамики, увеличение размера периваскулярной зоны более 100 мкм, уменьшение максимального прироста капиллярного кровотока и отсутствие постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе.

Выявленные нарушения микроциркуляции, вероятно, носят системный характер и, с нашей точки зрения, укладываются в понятие эндотелиальной дисфункции.

Рассуждения о важной роли поражения эндотелия в генезе развития COVID-19 начались вскоре после начала вспышки эпидемии, когда стало понятно, что заболевание характеризуется не только развитием повреждения легких, но и нелегочных осложнений, таких как острое повреждение миокарда, почечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и др. [14, 17, 32, 51]. В свете тканевого тропизма SARS-CoV-2 к клеткам, экспрессирующим ACE2, эндотелий сосудов является органом-мишенью для коронавирусной инфекции [26]. Повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на эндотелий капилляров с изменением целостности сосудистого барьера, развитием прокоагулятивного состояния и эндотелиального воспаления показано в целом ряде работ [8, 48].

Важнейшими функциями эндотелия капилляров являются обеспечение внутрисосудистого гомеостаза, управление проницаемостью сосудов и регуляция сосудистого тонуса [22]. Клетки эндотелия могут синтезировать и высвобождать различные активные вещества, вызывающие вазодилатацию (оксид азота (NO) и простагландины) и/или вазоконстрикцию (эндотелин, тромбоксан A2, ангиотензин II и др.), которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [22]. Клетки эндотелия капилляров при активации секретируют хемоаттрактанты, цитокины и молекулы адгезии, что приводит к увеличению проницаемости кровеносных сосудов [41]. В неактивированных эндотелиоцитах синтез этих молекул может подавляться оксидом азота [41]. Кроме того, клетки эндотелия капилляров также участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов, активации, адгезии и миграции лейкоцитов, поддержании баланса фибрина [35]. Оксид азота оказывает прямое воздействие на лейкоциты, предотвращая их активацию в подвижные формы, способные проникать в ткани [41]. При развитии дисфункции эндотелия в ответ на повреждение или инфекцию синтез оксида азота нарушается [31, 41]. Дефицит NO наблюдается и у пациентов с COVID-19 [13, 24].

Таким образом, в норме эндотелиальные клетки естественным образом выделяют факторы, вызывающие расслабление сосудов и увеличивающие кровоток, подавляют агрегацию и коагуляцию тромбоцитов, способствуют фибринолизу. Для эндотелиальной дисфункции же характерны смещение сосудистого тонуса в сторону вазоконстрикции, гиперкоагуляция и увеличение синтеза провоспалительных агентов [28, 52].

Механизмы, участвующие в снижении вазодилататорных реакций, включают снижение синтеза оксида азота и гиперполяризующего фактора эндотелия [41]. Повышенный синтез хемокинов, таких как хемоаттрактант-пептид-1, и выработка активатора плазминогена-1 способствуют нарушению внутрисосудистого гомеостаза, а увеличение продукции вазоактивных пептидов способствует нарушению проницаемости сосудистой стенки [15].

При активации и дисфункции эндотелия происходят нарушение целостности сосудов и апоптоз эндотелия капилляров, что приводит к обнажению тромбогенной базальной мембраны и активации каскада свертывания крови [46]. Кроме того, активация эндотелия цитокинами (IL-1 β и TNF- α) может также запускать коагуляцию [41]. Одновременно эндотелиоциты секретируют соответствующие цитокины, которые увеличивают продукцию тромбоцитов. Активация тромбоцитов является основной причиной тромбоза [37]. Тромбоциты также продуцируют фактор роста эндотелия (VEGF), который способствует экспрессии тканевого фактора на клетках эндотелия, т. е. основного активатора каскада свертывания крови [37, 38].

При оценке состояния коагуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявляются по-

вышенные уровни D-димера и фибриногена, активация тромбоцитов и изменение вязкости крови [40, 44]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация коагуляционного каскада с возможным развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания является признаком тяжелой формы COVID-19 [30, 34, 36]. Для тяжелой легочной формы COVID-19 было предложено название – микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких при COVID-19 («MicroCLOTS») [13]. Развитие эпителиальной дисфункции при тяжелой форме COVID-19 подтверждается увеличением концентрации маркеров активации как эндотелия, так и тромбоцитов по сравнению с контролем [23]. Развитием дисфункции эндотелия и распространенного микротромбоза можно объяснить выраженное повышение уровня D-димеров и тромбоцитопению при тяжелой форме COVID-19, что сказывается на исходе [18, 53].

Альвеолярное повреждение, отек стенки сосудов, гиалиновые тромбы, микрокровоизлияния и диффузный тромбоз мелких сосудов стали ключевыми проявлениями повреждения легких при тяжелой форме COVID-19 [12, 49]. Легочные микротромбы и легочная эндотелиальная дисфункция объясняют увеличенное мертвое пространство и физиологию развития шунта у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [42]. Выраженный легочный эндотелиит и тромбоз микрососудов, вызванные SARS-CoV-2, наблюдали и в другой серии патологических случаев, причем количество тромбозов встречали гораздо чаще по сравнению с пациентами с пневмонией, вызванной вирусом гриппа [7]. В настоящее время принято считать, что нарушение регуляции и тромбоз легочных микрососудов могут быть основным механизмом, лежащим в основе явления тяжелой гипоксии, несмотря на относительно сохраненную механику легких при COVID-19 [20].

Таким образом, сопоставляя наши данные с данными литературы, можно заключить, что зафиксированные нами капилляроскопические изменения микрокровотока в полной мере вписываются в картину острой эндотелиальной дисфункции: а) по нарушению внутрисосудистого гемостаза (появлению микротромбоагрегатов), б) изменению кровотока в измененных микрососудах на фоне стабильной гемодинамики, в) уменьшению максимального прироста капиллярного кровотока с отсутствием постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе (изменение регуляции тонуса сосудов). Прямое наблюдение за микрососудистым ложем с помощью простой неинвазивной методики витальной капилляроскопии ногтевого ложа пальцев кисти может оперативно отслеживать динамику эндотелиальной дисфункции.

Выводы

1. Острые нарушения микроциркуляции со снижением линейной скорости капиллярного кровотока, циркуляцией агрегатов, увеличением толщины периваскулярной зоны выявляются у всех пациентов с тяжелым течением COVID-19. Особенно они выражены у лиц с неблагоприятным течением заболевания.
2. Нарушения регуляции сосудистого тонуса проявляются отсутствием реактивной гиперемии в ответ на острую ишемию, а также снижением максимального поток-индуцированного прироста.
3. Выявленные изменения укладываются в понятие «эндотелиальная дисфункция».
4. У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеются признаки хронических нарушений микроциркуляции, что, вероятно, увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 из-за ухудшения перфузии органов и развития прокоагуляционного состояния, приводящего как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим явлениям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилгородская Ю. А. и др. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. - Т. 5, № 2. - С. 49-56.
2. Борзилова Ю. А., Болдырева Л. А., Шлык И. В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах // Вестник офтальмологии. - 2016. - Т. 132, № 4. - С. 98-103. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132498-103>.
3. Ладожская-Гапеевко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - Т. 18, № 1. - С. 27-36. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36>.

REFERENCES

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A. et al. Structural and functional changes in the microvasculature at the capillary level in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic heart failure). *Kardiologiya i Serdечно-Sosudistaya Khirurgiya*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 49-56. (In Russ.)
2. Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vasculoendothelial growth factors (VEGF): role and place in pathologies. *Vestnik Oftalmologii*, 2016, vol. 132, no. 4, pp. 98-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132498-103>.
3. Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S. et al. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 27-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36>.
4. Petrishev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A. et al. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regionarnoe Krovoobraschenie i*

4. Петрищев Н. Н., Халепо О. В., Вавиленкова Ю. А. и др. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. - Т. 19, № 3. - С. 90-98. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>.
5. Фабрикантов О. Л., Проничкина М. М. Капиллярскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. - 2018. - Т. 38, № 2. - С. 62-67. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180210>.
6. Abou-Arab O., Beyls C., Khalifa A. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: A prospective study // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16, № 2. - P. e0246636. doi: 10.1371/journal.pone.0246636. PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.
7. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 383, № 2. - P. 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.
8. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A. et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction // *Cardiovasc. Res.* - 2020. - Vol. 116, № 10. - P. e132-e133. doi: 10.1093/cvr/cvaa140. PMID: 32420587; PMCID: PMC7314234.
9. Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C. et al. Features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // *J. Clin. Med.* - 2018. - Vol. 7, № 11. - P. 400. doi: 10.3390/jcm7110400. PMID: 30380785; PMCID: PMC6262336.
10. Binggeli C., Spieker L. E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42, № 1. - P. 71-77. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9. PMID: 12849662.
11. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* - Vol. 21, № 5. - P. 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
12. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20, № 10. - P. 1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
13. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit. Care Resusc.* - 2020. - Vol. 22, № 2. - P. 95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809.
14. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // *J. Clin. Pathol.* - 2020. - P. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
15. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15, № 8. - P. 1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* - 2020. - Vol. 41, № 2. - P. 145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
17. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V. et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients // *Crit. Care.* - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z. PMID: 32299479; PMCID: PMC7161433.
18. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2020. - Vol. 50, № 10. - P. e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32726868.
19. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 46, № 6. - P. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
20. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201, № 10. - P. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352.
21. Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // *Curr. Pharm. Des.* - 2008. - Vol. 14, № 35. - P. 3715-3722. doi: 10.2174/138161208786898761. PMID: 19128224.
22. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2017. - Vol. 37, № 9. - P. e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.
23. Mikrotsirkulyatsiya, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 90-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>.
24. Fabrikantov O.L., Pronichkina M.M. Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review). *Sibirsky Nauchnyy Meditsinsky Zhurnal*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180210>.
25. Abou-Arab O., Beyls C., Khalifa A. Microvascular flow alterations in critically ill COVID-19 patients: A prospective study. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. e0246636. doi: 10.1371/journal.pone.0246636. PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.
26. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.
27. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A. et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.*, 2020, vol. 116, no. 10, pp. e132-e133. doi: 10.1093/cvr/cvaa140. PMID: 32420587; PMCID: PMC7314234.
28. Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C. et al. Features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, no. 11, pp. 400. doi: 10.3390/jcm7110400. PMID: 30380785; PMCID: PMC6262336.
29. Binggeli C., Spieker L.E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 42, no. 1, pp. 71-77. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9. PMID: 12849662.
30. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 21, no. 5, pp. 319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
31. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 10, pp. 1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
32. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809.
33. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2020, pp. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
34. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, vol. 15, no. 8, pp. 1983-1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
35. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020, vol. 41, no. 2, pp. 145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
36. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V. et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 155. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z. PMID: 32299479; PMCID: PMC7161433.
37. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 50, no. 10, pp. e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32726868.
38. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
39. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 10, pp. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035; PMCID: PMC7233352.
40. Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, vol. 14, no. 35, pp. 3715-3722. doi: 10.2174/138161208786898761. PMID: 19128224.
41. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017, vol. 37, no. 9, pp. e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.

23. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol.* - 2020. - Vol. 7, № 8. - P. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619411; PMCID: PMC7326446.
23. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.*, 2020, vol. 7, no. 8, pp. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32619411; PMCID: PMC7326446.
24. Green S. J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency // *Microbes. Infect.* - 2020. - Vol. 22, № 4-5. - P. 149-150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32425647; PMCID: PMC7229726.
24. Green S.J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes. Infect.*, 2020, vol. 22, no. 4-5, pp. 149-150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32425647; PMCID: PMC7229726.
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol. 5, № 7. - P. 811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
26. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* - 2004. - Vol. 203, № 2. - P. 631-637. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
26. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.*, 2004, vol. 203, no. 2, pp. 631-637. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
27. Hern S., Mortimer P. S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // *Clin. Exp. Dermatol.* - 1999. - Vol. 24. - P. 473-478. PMID: 10606953. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
27. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, vol. 24, pp. 473-478. PMID: 10606953. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
28. Holy E. W., Akhmedov A., Speer T. et al. Carbamylated low-density lipoproteins induce a prothrombotic state via lox-1: impact on arterial thrombus formation in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2016. - Vol. 68, № 15. - P. 1664-1676. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.755. PMID: 27712780.
28. Holy E.W., Akhmedov A., Speer T. et al. Carbamylated low-density lipoproteins induce a prothrombotic state via lox-1: impact on arterial thrombus formation in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, vol. 68, no. 15, pp. 1664-1676. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.755. PMID: 27712780.
29. Hutchings S. D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, endothelial, and inflammatory responses in critically ill patients with COVID-19 are distinct from those seen in septic shock: a case control study // *Shock.* - 2021. - Vol. 55, № 6. - P. 752-758. doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.
29. Hutchings S.D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, endothelial, and inflammatory responses in critically ill patients with COVID-19 are distinct from those seen in septic shock: a case control study. *Shock*, 2021, vol. 55, no. 6, pp. 752-758. doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.
30. Iba T., Levy J. H., Connors J. M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy // *Crit. Care.* - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0. PMID: 32552865; PMCID: PMC7301352.
30. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0. PMID: 32552865; PMCID: PMC7301352.
31. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // *Signal. Transduct. Target. Ther.* - 2020. - Vol. 5, № 1. - P. 293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7. PMID: 33361764; PMCID: PMC7758411.
31. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal. Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7. PMID: 33361764; PMCID: PMC7758411.
32. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 // *Viruses.* - 2020. - Vol. 12, № 4. - P. 372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
32. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
33. Kanoore Edul V. S., Caminos Eguillor J. F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia // *J. Crit. Care.* - 2021. - Vol. 61. - P. 73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.
33. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J. Crit. Care*, 2021, vol. 61, pp. 73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.
34. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* - 2020. - Vol. 191. - P. 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub. 2020 Apr. 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
34. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*, 2020, vol. 191, pp. 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub. 2020 Apr. 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
35. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R. P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update // *Int. J. Mol. Sci.* - 2019. - Vol. 20, № 18. - P. 4411. doi: 10.3390/ijms20184411. PMID: 31500313; PMCID: PMC6769656.
35. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 18, pp. 4411. doi: 10.3390/ijms20184411. PMID: 31500313; PMCID: PMC6769656.
36. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv.* - 2020. - Vol. 4, № 12. - P. 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197. PMID: 32574369; PMCID: PMC7322961.
36. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4, no. 12, pp. 2850. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002197. PMID: 32574369; PMCID: PMC7322961.
37. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
37. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
38. Nachman R. L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359, № 12. - P. 1261-1270. doi: 10.1056/NEJMra0800887. PMID: 18799560; PMCID: PMC2935201.
38. Nachman R.L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 12, pp. 1261-1270. doi: 10.1056/NEJMra0800887. PMID: 18799560; PMCID: PMC2935201.
39. Nägele M. P., Haubner B., Tanner F. C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications // *Atherosclerosis.* - 2020. - Vol. 314. - P. 58-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33161318; PMCID: PMC7554490.
39. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*, 2020, vol. 314, pp. 58-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33161318; PMCID: PMC7554490.
40. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 7. - P. 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub. 2020 Jun. 24. PMID: 32302438.
40. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub. 2020 Jun. 24. PMID: 32302438.
41. Pober J. S., Sessa W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* - 2007. - Vol. 7, № 10. - P. 803-815. doi: 10.1038/nri2171. PMID: 17893694.
41. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, no. 10, pp. 803-815. doi: 10.1038/nri2171. PMID: 17893694.
42. Poor H. D., Ventetuolo C. E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary
42. Poor H.D., Ventetuolo C.E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary

- endothelial dysfunction responsive to thrombolysis // *Clin. Transl. Med.* - 2020. - Vol. 10, № 2. - P. e44. doi: 10.1002/ctm2.44. Epub. 2020 Jun. 5. PMID: 32508062; PMCID: PMC7288983.
43. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites [Endothelial function: role, assessment and limits] // *J. Mal. Vasc.* - 2014. - Vol. 39, № 1. - P. 47-56. French. doi: 10.1016/j.jmv.2013.11.004. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24355615.
44. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 7. - P. 1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub. 2020 May 6. PMID: 32302448.
45. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis.* - 2021. - Vol. 24, № 1. - P. 145-157. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7. Epub. 2020 Oct. 14. PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.
46. Sturtzel C. Endothelial cells // *Adv. Exp. Med Biol.* - 2017. - Vol. 1003. - P. 71-91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_4. PMID: 28667554.
47. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 4. - P. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
48. Teuwen L. A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nat. Rev. Immunol.* - 2020. - Vol. 20, № 7. - P. 389-391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0. PMID: 32439870; PMCID: PMC7240244.
49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* - 2020. - Vol. 15, № 5. - P. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. Epub. 2020 Feb. 28. PMID: 32114094; PMCID: PMC7128866.
50. Vuilleumier P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20, № 9. - P. 1753-1757. doi: 10.1097/00004872-200209000-00018. PMID: 12195115.
51. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub. 2020 Feb. 24. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
52. Yau J. W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis // *BMC Cardiovasc. Disord.* - 2015. - Vol. 19, № 15. - P. 130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z. PMID: 26481314; PMCID: PMC4617895.
53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395 (10229). - P. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub. 2020 Mar. 11. Erratum 2020 Mar. 28. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin. Transl. Med.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. e44. doi: 10.1002/ctm2.44. Epub. 2020 Jun. 5. PMID: 32508062; PMCID: PMC7288983.
43. Puissant C., Abraham P., Durand S. et al. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites [Endothelial function: role, assessment and limits]. *J. Mal. Vasc.*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 47-56. French. doi: 10.1016/j.jmv.2013.11.004. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24355615.
44. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub. 2020 May 6. PMID: 32302448.
45. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*, 2021, vol. 24, no. 1, pp. 145-157. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7. Epub. 2020 Oct. 14. PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.
46. Sturtzel C. Endothelial cells. *Adv. Exp. Med Biol.*, 2017, vol. 1003, pp. 71-91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_4. PMID: 28667554.
47. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
48. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 7, pp. 389-391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0. PMID: 32439870; PMCID: PMC7240244.
49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2020, vol. 15, no. 5, pp. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. Epub. 2020 Feb. 28. PMID: 32114094; PMCID: PMC7128866.
50. Vuilleumier P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J. Hypertens.*, 2002, vol. 20, no. 9, pp. 1753-1757. doi: 10.1097/00004872-200209000-00018. PMID: 12195115.
51. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub. 2020 Feb. 24. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
52. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2015, vol. 19, no. 15, pp. 130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z. PMID: 26481314; PMCID: PMC4617895.
53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub. 2020 Mar. 11. Erratum 2020 Mar. 28. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Ладожская-Гапенко Екатерина Евгеньевна
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ulfkote@mail.ru

Храпов Кирилл Николаевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko
Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 2, Junior Researcher of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: ulfkote@mail.ru

Kirill N. Khrapov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chief Researcher of Anesthesiology Department of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: khrapov.kirill@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

Шльк Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Петрищев Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины.

E-mail: lasmed@yandex.ru

Вартанова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: ivartanova@mail.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: polushin1@gmail.com

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care,

Deputy Head Physician of University Clinic in Anesthesiology and Intensive Care.

Email: irina_shlyk@mail.ru

Nikolay N. Petrishchev

Doctor of Medical Sciences, Professor of Morbid Physiology Department with Training in Clinical Morbid Physiology, Head of Laser Medicine Center of Scientific and Educational Biomedicine Institute.

Email: lasmed@yandex.ru

Irina V. Vartanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: ivartanova@mail.ru