

Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н., Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А., Кулюцин А. В.

ФГБОУ ВО "Пензенский государственный университет". Пенза, Россия

Цель. Изучение структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease-2019).

Материал и методы. Включено 113 человек: 45 человек, которые обследованы до начала пандемии COVID-19, здоровые лица, перенесшие COVID-19 (n=44), 24 больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с COVID-19 в анамнезе. У включенных в исследование лиц определяли параметры биохимического анализа крови, оценивали артерии каротидного бассейна с применением технологии высокочастотного сигнала RF, проводили аппланационную тонометрию, объемную сфигмографию, пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией.

Результаты. По результатам исследования артерий каротидного бассейна технологией высокочастотного сигнала RF зарегистрированы достоверные различия между группами здоровых лиц (с анамнезом COVID-19 и без такового) и больных АГ, перенесших COVID-19. Согласно данным аппланационной тонометрии у пациентов с АГ и COVID-19 в анамнезе давление в аорте и каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны существенно превышали аналогичные показатели в когортах лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам объемной сфигмографии в группе пациентов после перенесенной COVID-19 выявлены признаки раннего сосудистого старения, причем максимальные значения этих показателей зарегистрированы в группе пациентов с АГ.

Заключение. Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют констатировать у лиц, перенесших COVID-19, увеличение жесткости артериальной стенки, что можно расценивать как признак раннего сосудистого старения.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, эндотелиальная дисфункция, раннее сосудистое старение.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

Поступила 22/02-2023

Рецензия получена 05/03-2023

Принята к публикации 24/04-2023



Для цитирования: Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н., Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А., Кулюцин А. В. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3541. doi:10.15829/1728-8800-2023-3541. EDN SJDZPG

Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors

Oleinikov V. E., Avdeeva I. V., Polezhaeva K. N., Pavlenko K. I., Borisova N. A., Khromova A. A., Kulyutsin A. V.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. The study of the structural and functional properties of arteries in patients after a coronavirus disease 2019.

Material and methods. The study included 113 people: 45 people who were examined before the start of the COVID-19 pandemic, healthy individuals who had COVID-19 (n=44), 24 patients with hypertension (HTN) in combination with prior COVID-19. In the individuals included in the study, the blood tests were performed, while the carotid arteries were evaluated using high-RF signal technology, applanation tonometry, volume sphygmography, and a test with post-occlusive reactive hyperemia were performed.

Results. According to the study of carotid arteries, significant differences were registered between groups of healthy individuals (with and without a history of COVID-19) and HTN patients after

COVID-19. According to the applanation tonometry in patients with hypertension and COVID-19 in history, aortic pressure and carotid-femoral pulse wave velocity significantly exceeded those in cohorts of individuals without cardiovascular diseases. According to the results of volume sphygmography in the group of patients after COVID-19, signs of early vascular aging were revealed, and the maximum values of these indicators were recorded in the group of hypertensive patients.

Conclusion. The results obtained in the course of this study make it possible to state an increase in the arterial stiffness in people after COVID-19, which can be regarded as a sign of early vascular aging.

Keywords: COVID-19, arterial stiffness, pulse wave velocity, endothelial dysfunction, early vascular aging.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: v.oleynikof@gmail.com

[Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Авдеева И. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Полежаева К. Н. — аспирант 3 года обучения кафедры, ORCID: 0000-0002-4227-4638, Павленко К. И. — аспирант 2 года обучения кафедры, ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-9409-3484, Борисова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8218-9457, Хромова А. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-7239-6620, Кулюцин А. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-2988-5530].

Relationships and Activities. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 22-75-00059.

Received: 22/02-2023

Revision Received: 05/03-2023

Accepted: 24/04-2023

Oleinikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Avdeeva I. V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Polezhaeva K. N. ORCID: 0000-0002-4227-4638, Pavlenko K. I. ORCID: 0000-0002-9409-3484, Borisova N. A. ORCID: 0000-0001-8218-9457, Khromova A. A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kulyutsin A. V. ORCID: 0000-0002-2988-5530.

For citation: Oleinikov V. E., Avdeeva I. V., Polezhaeva K. N., Pavlenko K. I., Borisova N. A., Khromova A. A., Kulyutsin A. V. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3541. doi:10.15829/1728-8800-2023-3541. EDN SJDPZG

*Corresponding author: v.oleynikof@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИРе — индекс реактивности, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОСА — общие сонные артерии, ПА — плечевая артерия, ПДао — пульсовое давление в аорте, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, РСС — раннее сосудистое старение, САД — систолическое АД, СДао — систолическое давление в аорте, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, АИх — индекс аугментации, СС — коэффициент поперечной податливости, COVID-19 — COroNaVirus Disease-2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), DC — коэффициент поперечной растяжимости, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжный сосудистый индекс справа и слева, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии, PWV — СРПВ в аорте, R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест при COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019).

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц, перенесших COVID-19, отмечается повышение артериальной ригидности и развитие эндотелиальной дисфункции.
- По результатам неинвазивного исследования сосудистого русла можно предположить, что COVID-19 способен инициировать процесс раннего сосудистого старения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular involvement is one of the central places in COVID-19.

What might this study add?

- In people after a COVID-19, there is an increase in arterial stiffness and the development of endothelial dysfunction.
- Non-invasive vascular examination showed that COVID-19 is able to initiate early vascular aging.

Введение

Для определения изменений сосудистой стенки, отражающих несоответствие показателей для человека данного возраста и пола, еще в начале XXI века Nilsson PM (2008) обозначил проблему раннего сосудистого старения (РСС) (Early vascular aging), при котором происходят структурно-функциональные изменения стенки сосудов, что проявляется повышением жесткости артерий [1, 2]. Новым аспектом изучения РСС является поиск причин, которые способны ускорять развитие данного состояния. Предполагается, что одним из таких факторов может служить влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease-2019) на сосудистую стенку.

Объявленная в марте 2020г пандемия COVID-19 серьезно вмешалась в функционирование системы здравоохранения всего мира. Сегодня хорошо известно, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием, инициирующим развитие не только респираторных нарушений, но и сопровождающееся множеством внелегочных проявлений.

Уже в конце 2020г появились первые упоминания о новом медицинском термине "постковид-

ный синдром" (post-COVID-19 syndrome) [3]. Более 30% лиц, перенесших COVID-19, столкнулись с этим синдромом, причем продолжительность отклонений могла варьировать от 12 нед. до 6 мес. [4]. Одним из наиболее серьезных последствий перенесенной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, в инициации которого участвуют разнообразные механизмы. Большое значение в патогенезе имеют дисбаланс в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чрезмерное и неконтролируемое высвобождение цитокинов с развитием цитокинового шторма, вирус-индуцированный миокардит в результате прямого действия severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) на миокардиальные клетки, гипоксия в результате острого респираторного дистресс-синдрома, приводящая к повреждению кардиомиоцитов, эндотелиит, тромбоз вследствие активации прокоагулянтного звена гемостаза¹.

¹ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. 14.12.2022г.

В последнее время появились дополнительные данные, подтверждающие, что эндотелиальным клеткам принадлежит множество ролей в патогенезе COVID-19 [5]. Являясь мишенью, которая может быть непосредственно повреждена SARS-CoV-2, эндотелиоциты одновременно продуцируют большое количество медиаторов, вовлеченных в воспалительные и тромботические каскады. Поскольку эндотелий — это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, его изменения, проявляющиеся в т.ч. артериальной ригидностью, являются важным звеном в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность [6].

В связи с этим закономерен повышенный интерес к поиску и изучению неинвазивных маркеров, изменяющихся после перенесенной COVID-19. Первые исследования свидетельствовали об увеличении плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и каротидно-феморальной СРПВ (кфСРПВ) у пациентов, перенесших COVID-19 [7]. Европейское общество кардиологов подтверждает необходимость тщательного наблюдения и дальнейших исследований для изучения потенциальных терапевтических и прогностических последствий эндотелиита, вызванного инфицированием SARS-CoV-2, и рекомендует оценку жесткости артерий в качестве маркера исходов COVID-19 и мониторинга лечения [8].

Цель настоящего исследования — изучение структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у пациентов после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

На базе кафедры "Терапия" проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование в параллельных группах, в которое было включено 113 человек в возрасте 30-70 лет. Протокол исследования был составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрен комитетом по этике Пензенского государственного университета. Все лица, включающиеся в исследование, подписывали информированное добровольное согласие.

Здоровые добровольцы, составившие группу 1 (n=45), средний возраст 51 (43; 59) год, были обследованы до начала пандемии COVID-19 в 2018-2019гг. Критерии включения: отсутствие сердечно-сосудистой и иной патологии по результатам физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования; отсутствие регулярного приема каких-либо препаратов; нормальные значения артериального давления (АД).

Здоровые лица, перенесшие COVID-19, составили группу 2 (n=44), средний возраст 47,9±9,1 лет. Критерии включения в исследование были аналогичны таковым в группе 1. Однако обязательным условием было наличие диагноза COVID-19, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции давностью до 3 мес.

Группа 3 (n=24) — больные АГ в сочетании с COVID-19 в анамнезе (средний возраст 48,8±7,2 лет); у 9 пациентов АГ была диагностирована впервые. Критерии включения: уровень систолического АД (САД) от 140 до 179 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) от 90 до 109 мм рт.ст., длительность АГ не >5 лет или впервые выявленная АГ, дислипидемия, диагноз COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции в течение последних 6 мес. Критерии невключения: уровень САД/ДАД >180 и/или 110 мм рт.ст., симптоматическая гипертония, наличие сахарного диабета, требующего коррекции инсулином, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса. Включение пациентов в исследование осуществляли после 10-дневного отмычного периода, во время которого был возможен прием короткодействующих антигипертензивных препаратов (по требованию).

Первоначально всем лицам, включенным в исследование, проводили биохимический анализ крови с помощью прибора OLYMPUS AU400 ("OLYMPUS CORPORATION", Япония). Анализировали уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП) и уровень глюкозы венозной крови.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) проводили на сканере MyLab 90 ("Esaote", Италия) с применением технологии высокочастотного сигнала RF. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), индекс жесткости β , коэффициенты поперечной растяжимости (DC) и поперечной податливости (CC), локальную СРПВ в ОСА (locPWV) и индекс аугментации (Aix).

Методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor "AtCorMedical", Австралия) оценивали показатели центрального давления: систолическое давление в аорте (СД_{ао}), пульсовое давление в аорте (ПД_{ао}), а также кфСРПВ.

СРПВ в аорте (PWV) и артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), а также сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (L-/CAVI₁) определяли методом объёмной сфигмографии на аппарате VS-1000 ("Fukuda Denshi", Япония).

Всем обследуемым оценивали функцию эндотелия методом потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией на аппарате MyLab 90 ("Esaote", Италия). Регистрировали диаметр плечевой артерии (ПА) и скорость кровотока в ПА. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигмоманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт.ст. превышающее САД. Прекращение кровотока по ПА на 4 мин отслеживали по цветному доплеровскому картированию потока. После завершения пробы в ответ на реактивную гиперемию расширение ПА <10% указывало на эндотелиальную дисфункцию. По индексу реактивности (ИРе) определяли положительный прирост скорости кровотока: >1,1 — положительная реакция; 0,9-1,1 — отрицательная и <0,9 — парадоксальная реакции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионной версии программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические данные были отражены в виде $M \pm SD$, непараметрические — Me (Q25; Q75). При параметрическом характере распределения использовался критерий Стьюдента; при непара-

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп (n=113)

Параметр	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=24)	p
Возраст, лет	51 (43; 59)	47,9±9,2	48,8±7,2	p ₁₋₂ =0,097 p ₁₋₃ =0,481 p ₂₋₃ =0,657
Рост, см	170,8±10,3	167 (161; 172)	170,3±8,3	p ₁₋₂ =0,051 p ₁₋₃ =0,836 p ₂₋₃ =0,102
Мужчины, n (%)	26 (57,8)	6 (13,6)	16 (66,7)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,645 p ₂₋₃ =0,001
Женщины, n (%)	19 (42,2)	38 (86,4)	8 (33,3)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,645 p ₂₋₃ =0,001
ИМТ, кг/м ²	25,3±1,8	25,9±4,3	30,3±3,7	p ₁₋₂ =0,371 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Отягощенная наследственность, n (%)	8 (17,8)	25 (56,8)	10 (41,7)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,063 p ₂₋₃ =0,888
САД, мм рт.ст.	120 (115; 125)	120 (112,5; 125)	152,9±8,5	p ₁₋₂ =0,876 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 80)	77,5 (70; 80)	96±5,9	p ₁₋₂ =0,915 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Общий ХС, ммоль/л	5 (4,3; 5,4)	4,9±0,6	5,9±1,1	p ₁₋₂ =0,713 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,8±0,3	1,6±0,3	1,2±0,3	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,5	2,8 (2,5; 3,3)	3,7±0,9	p ₁₋₂ =0,284 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	0,9 (0,7; 1,3)	2,1 (1,5; 2,9)	p ₁₋₂ =0,128 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,1±0,5	5,6±1,1	p ₁₋₂ =0,075 p ₁₋₃ =0,059 p ₂₋₃ =0,005

Примечание: ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое АД, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

метрическом распределении связанных групп применяли параметр Вилкоксона, для несвязанных групп — критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена. При $R \leq 0,3$ корреляцию считали слабой, при $0,3 < R < 0,7$ — умеренной и при $R \geq 0,7$ — сильной.

Сбор, анализ и интерпретацию данных проводили за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, росту. Отмечается неравномерное распре-

деление обследуемых по гендерному составу. Курящие лица присутствовали только в группе больных АГ — 5 (20,8%) человек. Лица с отягощенной наследственностью имелись во всех группах. Зарегистрированы достоверные отличия между группами лиц без анамнеза ССЗ (группы 1 и 2) и группой 3 по индексу массы тела, уровням САД и ДАД (таблица 1).

Значения общего ХС, ХС ЛНП и ТГ достоверно различались между группами 1, 2 и группой 3 ($p_{1,2-3} = 0,001$), причем эти показатели были выше у лиц с АГ, перенесших COVID-19. Прослеживается значимое различие по уровню ХС ЛВП в группах сравнения ($p_{1-2} = 0,007$, $p_{1,2-3} = 0,001$), хотя значения

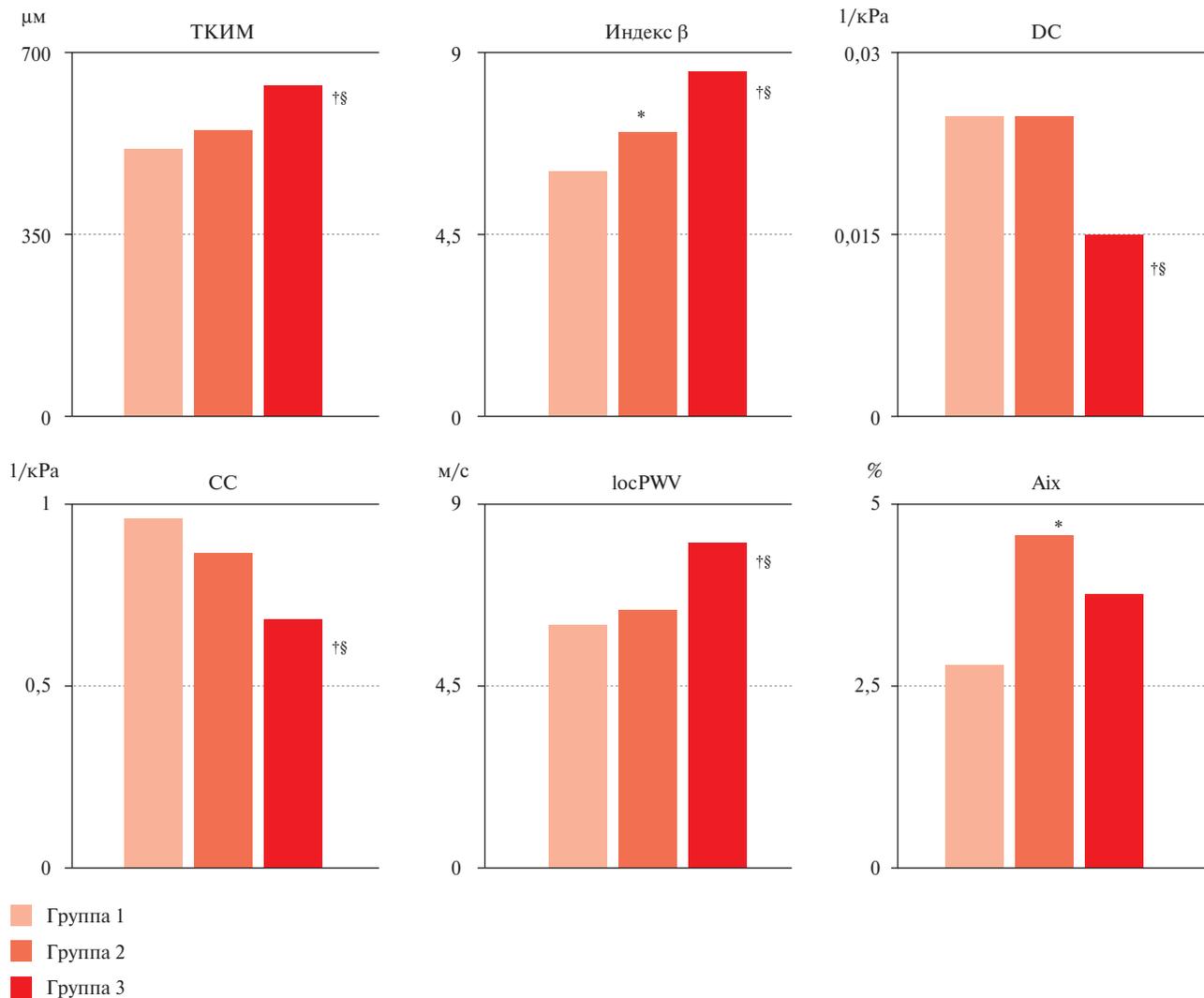


Рис. 1 Показатели, полученные по данным ультразвукового исследования ОСА технологией RF. Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, Aix — индекс аугментации, DC — коэффициент поперечной растяжимости, CC — коэффициент поперечной податливости, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии.

соответствовали норме. Нарушений углеводного обмена во всех группах лиц, включенных в исследование, выявлено не было (таблица 1).

Данные, полученные в ходе неинвазивного изучения структурно-функциональных свойств артерий различного типа, свидетельствуют о наличии достоверных различий по большинству параметров у перенесших COVID-19 в отличие от здоровых добровольцев, а также зависимость ригидности артерий от наличия АГ.

Исследования ОСА технологией RF выявило достоверные различия между группами здоровых лиц (с анамнезом COVID-19 и без такового) и больных АГ, перенесших COVID-19. Так, минимальные значения ТКИМ отмечены в группе здоровых добровольцев, а максимальные — у больных АГ. Аналогичные изменения отмечены по показателям locPWV и индекс β, при этом последний

(наряду с Aix) также оказался достоверно выше в группе 2 по сравнению с контрольной группой. Коэффициенты DC и CC также значительно различались между группами здоровых добровольцев и пациентов с АГ. Показатели ТКИМ и locPWV оказались несколько выше у перенесших инфицирование SARS-CoV-2, а коэффициент CC в группе лиц с COVID-19 в анамнезе — ниже таковых в группе контроля, однако различия по перечисленным параметрам не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Согласно данным апplanationной тонометрии, давление в аорте у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, существенно превышало аналогичные показатели в когорте здоровых лиц. Выявлены достоверные различия между 1 и 2 группами и по показателю ПДао. Значимые различия касались и основного маркера, отражающего жесткость ар-

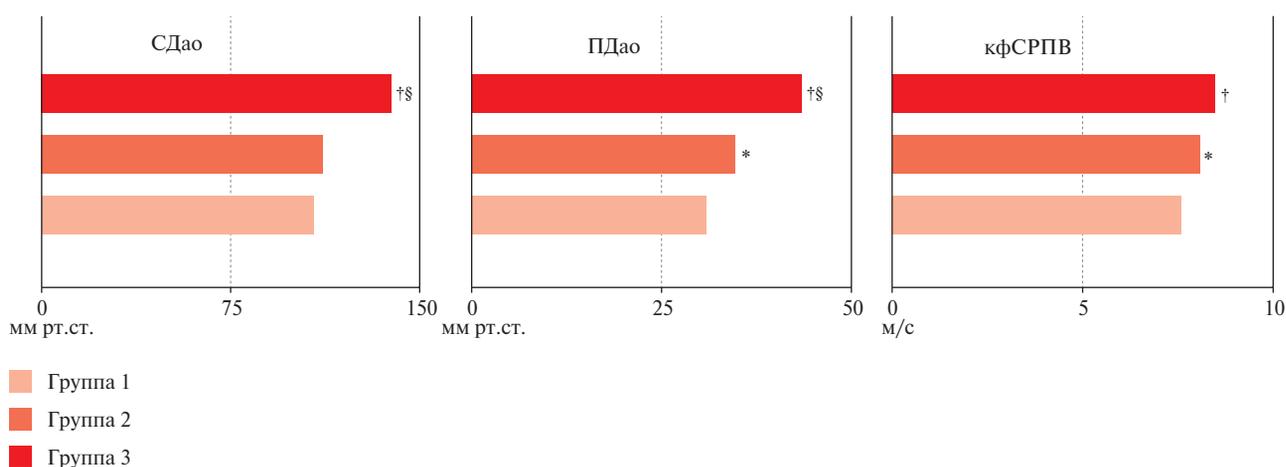


Рис. 2 Показатели центральной гемодинамики в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ПДао — пульсовое давление в аорте, СДао — систолическое давление в аорте.

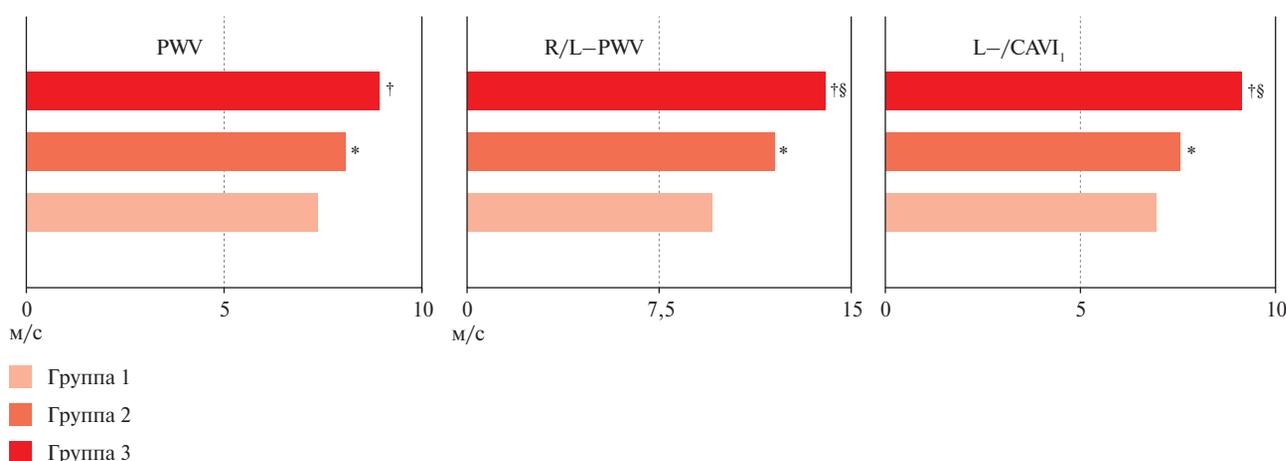


Рис. 3 Показатели объемной сфигмографии в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, PWV — СРПВ в аорте, R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

териальной стенки — кфСРПВ, который оказался наибольшим в группе 3 (рисунок 2).

После инфицирования SARS-CoV-2 выше PWV, R/L-PWV и L-/CAVI₁, согласно результатам объемной сфигмографии, что подтверждает наличие у этой когорты лиц признаков РСС, причем максимальные значения этих показателей зарегистрированы в группе 3 (рисунок 3).

Эндотелиальная дисфункция по данным ПЗВД встречалась несколько чаще во 2 группе по сравнению с контрольной группой. Статистически значимая разница зарегистрирована в отношении распространенности патологических реакций: 33,1% лиц 2 группы имели ИРе <1,1, тогда как у здоровых добровольцев такие значения ИРе встречались лишь в 6,7% случаев (рисунок 4).

Для выявления возможных взаимосвязей в каждой выделенной нами группе проанализированы корреляции показателей артериальной ригидности с возрастом, некоторыми антропометрическими характеристиками, уровнем САД, ДАД. По результатам проведенного анализа установлено, что в группе здоровых лиц ТКИМ, DC, CC, индекс β, IocPWV и кфСРПВ достоверно коррелировали с возрастом, причем корреляция ТКИМ с возрастом прямая сильная. Вместе с тем между индексами CC, DC и возрастом обнаружены обратные средней силы корреляции (рисунок 5 А). Выявленная взаимосвязь параметров сосудистой жесткости с возрастом согласуется с данными о влиянии возраста на артериальную ригидность [9]. Вполне логичной является и корреляция индексов DC, CC с уровнем

САД ($R=-0,34$, $p=0,021$ и $R=-0,36$, $p=0,016$, соответственно), поскольку при повышенных цифрах АД снижается растяжимость сосудистой стенки. В группе 2 выявлены достоверные умеренные корреляции ТКИМ, индекса β , кфСРПВ и R/L-PWV с возрастом (рисунок 5 Б), а также взаимосвязь САД с индексом DC ($R=-0,33$, $p=0,029$). В группе 3 интересной является взаимосвязь таких показателей как индекс β и locPWV с индексом массы тела (рисунок 5 В). Отмечена прямая средней силы корреляция ряда параметров сосудистой жесткости с уровнем АД: кфСРПВ и ДАД ($R=0,53$, $p=0,009$), L-/CAVI₁ и САД ($R=0,41$, $p=0,049$), R/L-PWV и САД ($R=0,59$, $p=0,002$). Выявленные изменения также вполне укладываются в концепцию сосудистых изменений при АГ.

Обсуждение

В настоящее время COVID-19 считается сложным мультисистемным заболеванием с потенциальными долгосрочными последствиями, описанными у 25% пациентов [10]. Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест при COVID-19, а ранее развившиеся ССЗ связаны с худшими клиническими исходами.

При COVID-19 наиболее частым и типичным проявлением поражения сосудистого русла является дестабилизация АД, ухудшение течения

АГ или выявление заболевания впервые, что нашло отражение в настоящей работе — в группе 3 у 9 (37,5%) человек заболевание было выявлено после перенесенной COVID-19 [11]. По данным международного регистра АКТИВ (Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), не-

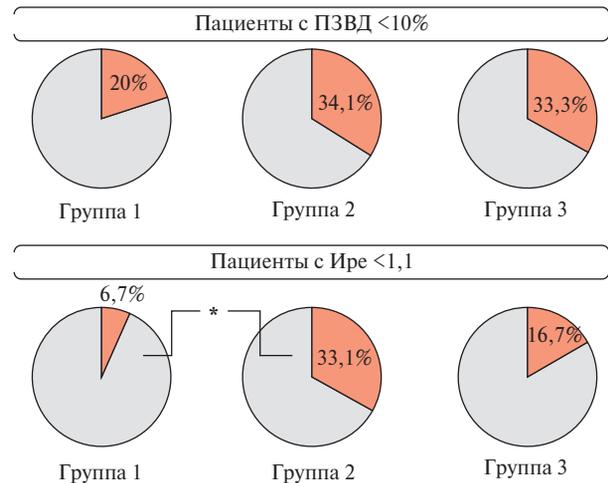


Рис. 4 Показатели, отражающие функцию эндотелия в группах сравнения.

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверные различия между сравниваемыми группами. IRe — индекс реактивности, ПЗВД — потокзависимая вазодилатация.

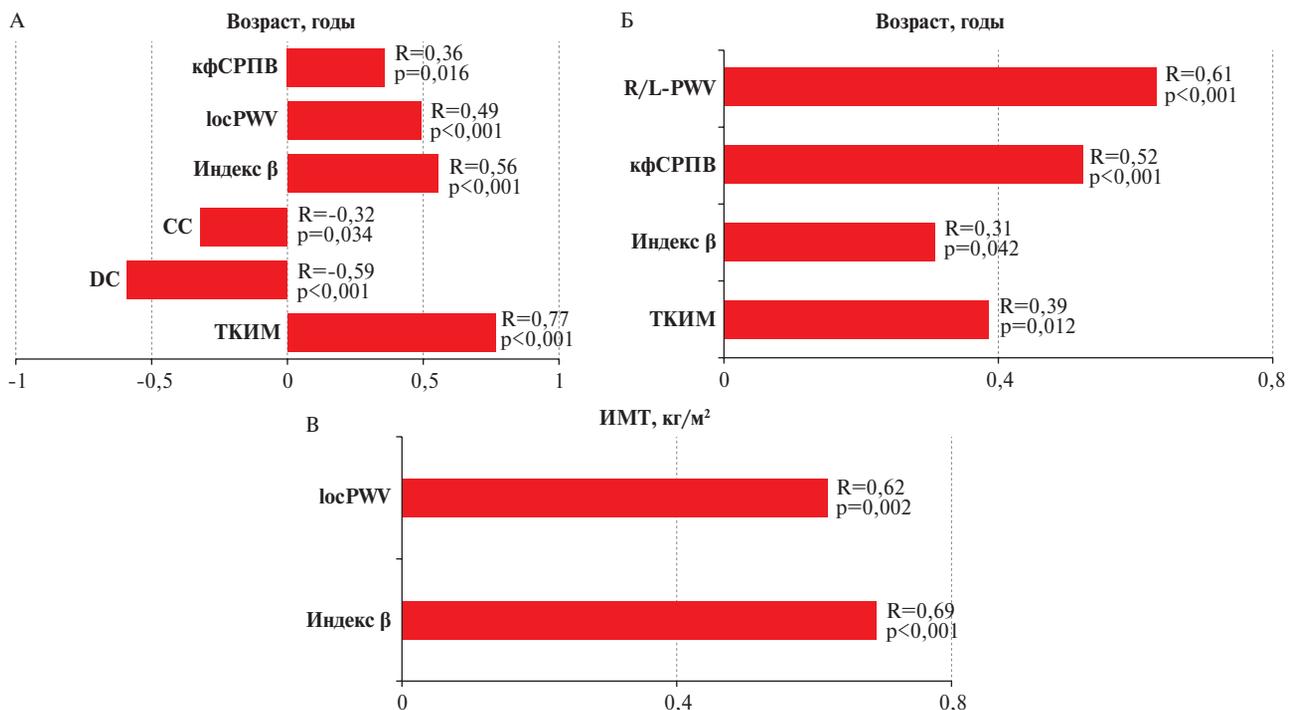


Рис. 5 Корреляции показателей, полученных с помощью комплексной неинвазивной оценки артериальной жесткости в группах 1 (А), 2 (Б) и 3 (В).

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, DC — коэффициент поперечной растяжимости, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии, СС — коэффициент поперечной податливости, R — коэффициент корреляции Спирмена. R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

контролируемая АГ также была наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью в первые 3 мес. после выздоровления [12]. Вместе с тем, постковидный синдром включает значительно возросший риск тромботических катастроф, в первую очередь, ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда, даже у лиц молодого возраста [13]. В связи с этим очевидна практическая ценность полученных результатов для раннего выявления доклинических изменений артериального русла с целью дальнейшей профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Имеющиеся данные показывают, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, обуславливает развитие долгосрочных изменений в артериях даже у здоровых молодых людей [14]. Системное воспаление снижает биодоступность оксида азота, что увеличивает жесткость сосудов, в т.ч. у лиц, не имеющих ССЗ в анамнезе [15].

В качестве других потенциальных причин клеточного старения и артериальной ригидности предложены митохондриальная дисфункция, повышенная локальная продукция активных форм кислорода, обусловленные инфекцией COVID-19 [16]. Окислительно-восстановительный дисбаланс способствует эндотелиальной дисфункции и хроническому субинтимальному воспалению, которое вызывает ускоренную фрагментацию париетальных эластиновых волокон и их замещение жесткой фиброзной тканью [17]. Поскольку фиброз легких, вызванный COVID-19, обратим только частично [18], предполагается, что артериальная жесткость может быть долгосрочным сердечно-сосудистым осложнением для большинства пациентов независимо от тяжести течения COVID-19 [17].

Исследование структурно-функциональных свойств артерий часто направлено на выявление корреляционных взаимосвязей оцениваемых параметров с полом и возрастом, учитывая вклад последних в структуру немодифицируемых факторов риска. Показано, что СРПВ на отдельных участках, пульсовое АД и показатели эндотелиальной функции не имеют гендерных различий у лиц <50 лет [19].

Появляется все больше клинических исследований, оценивающих влияние COVID-19 на артериальную ригидность. Одними из первых вклад в эту тему внесли Ratchford SM, et al. (2021), которые наблюдали у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, более высокие в сравнении со здоровыми лицами значения кФСРПВ, а также признаки эндотелиальной дисфункции в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией [20]. В исследовании "случай-контроль" при выявлении COVID-19 имело место нарастание сонно-бедренной и плече-лодыжечной СРПВ, что позволило авторам сделать вывод о возможной связи COVID-19 с возрастанием СРПВ [7]. В настоящей

работе также зарегистрированы признаки увеличения жесткости сосудистой стенки у переболевших COVID-19, выражающиеся увеличением кФСРПВ согласно данным аппланационной тонометрии, по сравнению со здоровыми лицами. Вероятнее всего, данные изменения свидетельствуют о развитии РСС после COVID-19. Помимо этого, среди перенесших ранее инфицирование SARS-CoV-2, чаще встречались патологические реакции по сравнению со здоровой когортой, что продемонстрировала неинвазивная оценка функции эндотелия.

Дополнительные доказательства сердечно-сосудистых нарушений у молодых людей в возрасте $23,0 \pm 1,0$ лет представлены в работе Szeghy RE, et al. (2022) [21]. Согласно их материалам, ультразвуковое исследование ОСА свидетельствовало об увеличении жесткости сосудов каротидного бассейна у пациентов с подтвержденным случаем инфекции COVID-19 по сравнению с лицами здоровой группы. Однако обследуемые обеих групп имели сходные значения ТКИМ, что могло быть обусловлено легким течением коронавирусной инфекции. АИх в аорте оказался выше среди молодых людей с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [21]. Исследование каротидного бассейна технологией высокочастотного сигнала RF в настоящем исследовании также продемонстрировало потерю сосудистой стенкой эластических свойств, что проявлялось увеличением индекса жесткости β в группах пациентов, перенесших COVID-19. Значения ТКИМ достоверно различались между когортой здоровых лиц и больными АГ. Однако между здоровыми добровольцами и не страдавшими АГ, перенесшими COVID-19, статистически значимого различия не выявлено. Коэффициент СС у пациентов с COVID-19 в анамнезе был ниже в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении поперечной податливости артерий, но значимые различия выявлены только между здоровыми лицами и пациентами, страдающими АГ.

В проспективном анализе Aydin E, et al. сердечно-лодыжечный индекс (CAVI) возрастал у пациентов с коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми добровольцами [22]. В настоящей работе анализ показателей, полученных методом объемной сфигмографии, продемонстрировал наличие в группе лиц с COVID-19 признаков РСС, выразившихся в увеличении PWV, R/L-PWV и L-/CAVI, поскольку подобные изменения связаны с доклиническим атеросклерозом [1].

У пациентов с COVID-19 наблюдается стойкое увеличение артериальной ригидности и нарушение функции эндотелия после подтверждения случая инфицирования SARS-CoV-2, как показал Lambadiari V, et al. (2021). По их данным, значения ПЗВД были сходными на 4 и на 12 мес. от начала заболевания COVID-19 и отличались от таковых

в группе контроля, представленной здоровой когортой. Кроме того, значения кфСРПВ оставались одинаковыми между 4 и 12 мес. и были увеличены по сравнению со здоровыми лицами [23].

Появление новых штаммов SARS-CoV-2 обуславливает трансформацию клинической картины COVID-19. Например, "Omicron", преимущественно повреждает слизистую верхних дыхательных путей и вызывал меньше тромботических осложнений [24]. Следовательно, изменение структурно-функциональных свойств артерий после COVID-19, вероятно, может значительно варьировать в зависимости от штамма SARS-CoV-2. Это обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации полученных на сегодняшний день данных.

Таким образом, COVID-19 оказывает серьезное влияние на сердечно-сосудистую систему, в связи с чем неинвазивная оценка жесткости артерий, несомненно, будет способствовать выявлению лиц с плохим клиническим прогнозом для своевременной профилактики и адекватной реабилитации.

Литература/References

1. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
2. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
3. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for postCOVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59. doi:10.1136/bjsports-2020-102596.
4. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.
5. Kuznik, BI, Havinson NH, Linkova NS. COVID-19: effect on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Successes of physiological sciences.* 2020;51(4):51-63. (In Russ.) Кузник Б.И., Хавинсон Н.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук.* 2020;51(4):51-63. doi:10.31857/S0301179820040037.
6. Vorobyeva EN, Shumakher GI, Khoreva MA, et al. Endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(2):84-91. (In Russ.) Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал.* 2010;(2):84-91.
7. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021;290(2):437-43. doi:10.1111/joim.13275.
8. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177-84. doi:10.1093/cvr/cvaa230.
9. Efimov AA. Morphological analysis of age-related changes in the arterial wall. *Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* 2011;3:28-33. (In Russ.) Ефимов А.А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2011;3:28-33.
10. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilyeva AG, et al. Postcovid syndrome: multisystem "deficits". *Bulletin of modern clinical medicine.* 2021;14:94-104. (In Russ.) Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г. и др. Постковидный синдром: мультисистемные "дефициты". *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14:94-104. doi:10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
11. Chazova IE, Blinova NV, Zhernakova YuV, et al. Consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and postcovid syndrome. *Systemic hypertension.* 2022;19(3):5-13. (In Russ.) Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. *Системные гипертензии.* 2022;19(3):5-13. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-5-13.
12. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г.

Ограничение исследования. Ограничением исследования является отсутствие группы пациентов с АГ без COVID-19.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют констатировать у лиц, перенесших COVID-19, увеличение жесткости артериальной стенки, что можно расценивать как признак РСС. Представляется целесообразным проведение дальнейших масштабных исследований для изучения обратимости подобных сосудистых изменений и влияния их на долгосрочный прогноз у переболевших лиц. Лучшее понимание характера поражения сосудов при инфицировании SARS-CoV-2 и его прогностическом значении расширит представления о синдромокомплексе COVID-19 в целом, что явится важным шагом в его успешном лечении.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

- и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
13. Asfandiyyarova NS. Post-COVID-19 syndrome. *Clinical Medicine*. 2021;99(7-8):429-35. (In Russ.) Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021;99(7-8):429-35. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435.
 14. Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV, et al. The effect of SARS-CoV-2 infection on the structural and functional properties of arteries. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2022;2(62):14-25. (In Russ.) Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Бурко Н.В. и др. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;2(62):14-25. doi:10.21685/2072-3032-2022-2-2.
 15. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):32-6. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензии в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
 16. Makatsaria AD, Slushanchuk EV, Bitsadze VO, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thrombosis in COVID-19 conditions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499-514. (In Russ.) Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):499-514. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
 17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 18. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
 19. Katelnitskaya LI, Haisheva LA. Gender features of the clinical course and treatment of patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(1):76-80. (In Russ.) Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(1):76-80. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-76-80.
 20. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-10. doi:10.1152/ajpheart.00897.2020.
 21. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol*. 2022;107(7):694-707. doi:10.1113/EP089481.
 22. Aydın E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(1):73-6. doi:10.1590/1806-9282.20210781.
 23. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(11):1916-26. doi:10.1002/ejhf.2326.
 24. Gorelov AV, Ploskireva AA, Muzyka AD. Evolution of clinical and pathogenetic features of coronavirus infection COVID-19. *Breast cancer. Medical review*. 2022;6(11):626-34. (In Russ.) Гопелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(11):626-34. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.