

Мікроциркуляція та варіабельність серцевого ритму при хронічній ішемічній хворобі серця і COVID-19

В.З. Нетяженко^{1,4}, Є.С. Мостовий^{1,2}, О.М. Сафонова³, К.О. Міхалєв⁴

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;

²ДП «Медбуд», Київ;

³Київська міська клінічна лікарня № 18;

⁴Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, Київ; e-mail: semostowoy@ukr.net

COVID-19 асоціюється з широким спектром негативних наслідків для серцево-судинної системи. Метою нашого дослідження було вивчення впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи мікроциркуляції та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Проведено ЕКГ дослідження в 12 відведеннях, а також 24-годинне холтеровське моніторування ЕКГ і лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ). Пацієнтів було поділено на 3 групи. До 1-ї групи увійшли особи з ІХС (n = 32), до 2-ї – з ІХС у поєднанні з COVID-19 (n = 35), до 3-ї – з COVID-19 (n = 35). Контролем були 30 умовно здорових осіб. Усім обстеженим визначали: показники мікроциркуляції, резерв капілярного кровотоку оклюзійної проби, а також нітрогліцеринової проби і показники вейвлет-перетворення (взаємвідношення частоти і амплітуди мікроциркуляторних коливань, що розподіляються на ендотеліальний, нейрогенний, міогенний, респіраторний та серцевий механізми регуляції мікроциркуляції). Слід відмітити, погіршення ендотеліальної функції, за максимальною амплітудою ендотеліальних флаксмоцій, та зниження ендотеліязалежного та ендотеліїнезалежного компонентів регуляції мікроциркуляції. Резерв капілярного кровотоку оклюзійної проби у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19 був меншим, ніж у осіб з ІХС(1-ша група) і COVID-19 (3-тя група). У пацієнтів дослідних груп знижувалася загальна варіабельність серцевого ритму, послаблювалася парасимпатична активність, збільшувалася тривалість інтервалу QT та його варіабельність порівняно з контролем. Ці зміни були найбільш вираженими у осіб з ІХС у поєднанні з COVID-19 за стандартним відхиленням усіх інтервалів та парасимпатичним компонентом регуляції, а також за обома характеристиками інтервалу QT. Таким чином, пацієнти з хронічною ІХС та супутнім COVID-19 разом з дисфункцією ендотелію та погіршенням веноулярного відтоку, мали ознаки автономної дисрегуляції та збільшення тривалості і варіабельності інтервалу QT. Додаткове врахування характеристик мікроциркуляторного русла, варіабельності серцевого ритму та інтервалу QT є доцільним у системі обстеження таких пацієнтів.

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця; COVID-19; варіабельність серцевого ритму; варіабельність інтервалу QT; мікроциркуляція; лазерна доплерівська флоуметрія.

ВСТУП

Новий вірус SARS-CoV-2 спричинив появу коронавірусної хвороби COVID-19, що має серйозні негативні наслідки для серцево-судинної системи (ССС), зокрема на мікроциркуляторне русло (МЦР) [1, 2]. Мікросудинні зміни розглядаються не тільки як патофізіологічний аспект у рамках гострої SARS-CoV-2-інфекції, але й як фактор, пов'язаний із підвищеним ризиком

розвитку віддалених постінфекційних наслідків COVID-19. Пацієнти з супутніми серцево-судинними захворюваннями більш схильні до ускладнень, особливо після перенесеного COVID-19, і мають вищу смертність. ІХС пов'язана з інфекцією SARS-CoV-2 за принципом взаємного посилення. Мікросудинні зміни, включно з дисфункцією та ушкодженням ендотелію, є факторами, що сприяють взаємному погіршенню перебігу обох захворювань.

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2024

Методологія неінвазивного дослідження мікроциркуляції, зокрема у хворих на COVID-19 і реконвалесцентів, передбачає використання лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Дослідники продовжують вивчати патофізіологічні аспекти порушення функції вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. У осіб, які перехворіли на COVID-19, серцебиття та задишка при фізичному навантаженні можуть тривати до року (постковідний синдром) і негативно впливати на стан здоров'я навіть після повного одужання. Холтерівське монітування (ХМ) ЕКГ цієї категорії хворих дасть змогу виявити небезпечні порушення ритму та провідності, а також визначити розлади автономної регуляції, дисперсії інтервала QT, які можуть бути предикторами синдрому раптової смерті дорослих.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) вважається специфічним і неінвазивним методом кількісної оцінки симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Адаптація частоти серцевих скорочень (вища ВСР), яка реагує на метаболічні потреби, дає перевагу у виживанні, тоді як нижча – асоціюється з більшим ризиком серцево-судинних подій та смертністю [3]. ВСР широко використовується впродовж останніх років для кількісної оцінки ризику при широкому спектрі як серцевих, так і некардіологічних розладів [4].

Оскільки пацієнти, які хворіють на COVID-19, мають порушення регуляції ВНС, ми допустили, що можуть відбуватися зміни в симпатичній та парасимпатичній ланках автономної регуляції серця і дисперсії інтервалу QT при гострій фазі захворювання. Крім того, параметри ВСР і дисперсії інтервала QT у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 досі не оцінювалися. Також немає наукових праць з дослідження взаємозв'язку показників ВСР, дисперсії інтервалу QT з параметрами, що характеризують стан мікроциркуляції, у хворих на ІХС і з COVID-19.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу COVID-19 на взаємозалежність

змін системи мікроциркуляції та варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС.

МЕТОДИКА

У кроссекційному дослідженні проаналізували клінічно-інструментальні дані 102 пацієнтів, яких було поділено на 3 групи. До 1-ї групи ввійшли хворі на ІХС ($n = 32$), до 2-ї – на ІХС у поєднанні з COVID-19 ($n = 35$), до 3-ї групи – COVID-19 без ІХС ($n = 35$). До контрольної групи ввійшли 30 умовно здорових осіб (табл. 1).

Обстеження пацієнтів дослідних груп та осіб контрольної групи передбачало проведення ЕКГ у 12 відведеннях та ХМ ЕКГ і ЛДФ. За результатами ХМ ЕКГ, з використанням відповідного програмного забезпечення (ECGpro®Holter, IMESC, Україна), оцінювали показники ВСР і характеристики інтервалу QT та його варіабельності: ЧСС – частота серцевих скорочень (середньодобова); SDNN – стандартне відхилення всіх інтервалів NN упродовж монітування ЕКГ; SDANN – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх 5-хвилинних сегментах монітування ЕКГ; SDNNi – індекс SDNN (середнє значення стандартних відхилень величин усіх інтервалів NN для всіх 5-хвилинних сегментів монітування ЕКГ; rMSSD – корінь квадратний з середнього значення суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN; pNN50 – відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс; HF – потужність спектра у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц); LF – потужність спектра у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц); QTc – тривалість інтервалу QT, коригована за ЧСС; SDQT (NN) та SVQT (NN) – стандартне відхилення та коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT відповідно [4–8].

Для дослідження параметрів мікроциркуляції використовували двоканальний лазерний аналізатор капілярного кровотоку «Laser analyzer of microcirculation blood flow-

02» (SPE «Lasma», Велика Британія), який дає змогу проводити зондування тканини в червоній ділянці спектра випромінювання. Базову оцінку стану мікроциркуляції, а також реакцію на нітрогліциринову пробу шкіри і прилеглих тканин реєстрували із зовнішньої поверхні передпліччя лівої руки в червоній ділянці спектра випромінювання за допомогою блоку «Laser diagnostic device LASMA-TEST» (SPE «Lasma», Велика Британія) методом іонофорезу нітрогліцирину. Отримані ЛДФ-грами аналізували на основі вейвлет-перетворення, що є найефективнішим підходом для вивчення структури коливальних процесів і регуляції мікрогемодинаміки [8, 9].

При проведенні ЛДФ визначали базовий мікросудинний кровотік – середнє значення показника мікроциркуляції, або перфузійний індекс, який є відображенням руху еритроцитів у 1 мм³ шкіри, та варіабельність перфузії за стандартним відхиленням (СВ), а також коефіцієнтом варіації (КВ), які є динамічними показниками оцінки стану мікроциркуляції; вейвлет-аналіз – співвідношення

частоти і амплітуди мікроциркуляторних коливань, що розподіляються на активні (ендотеліальний, нейрогенний, міогенний) та пасивні (респіраторний і серцевий) механізми регуляції мікроциркуляції (МРМ). Флаксмоції – періодичні зміни перфузії тканин кровю, які відбуваються з різною амплітудою і частотою і відображають змінність і пристосованість кровотоку до умов гемодинаміки і потреб тканин у кисні. З точки зору математики – це співвідношення амплітуди показника мікроциркуляції до частоти його коливань.

Проводили також функціональні тести для визначення реактивності мікроциркуляторного русла – резерв капілярного кровотоку за допомогою оклюзійної проби (ендотелійзалежний механізм регуляції мікроциркуляції, іонофоретична проба з нітрогліцирином для визначення ендотелійнезалежного механізму регуляції мікроциркуляторного русла).

Аналіз результатів проводили з використанням певного програмного забезпечення (Statistica v. 7.0 (Software Inc., США). Кількісні змінні представлені як середнє арифметичне і стандартне відхилення або

Таблиця 1. Клінічні показники у обстежених пацієнтів

Показники	Контрольна група (n = 30)	Ішемічна хвороба серця (1-ша група, n = 32)	Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група, n = 35)	COVID-19 (3-тя група, n = 35)
Вік	47,1±15,2	61,1±12,2	64,5±11,7	52,4±11,5
Чоловіки	23 (77%)	19 (59%)	25(71%)	27(77%)
Індекс маси тіла	23,6±7,6	25,5±8,1	28,5±7,5	24,5±9,2
Куріння	4 (13%)	9 (28%)*	10(28%)*	11(31%)*
Цукровий діабет 2-го типу	0	10 (31%)	P ₁₋₂ = 0,069	P ₁₋₃ < 0,05
Перенесений інфаркт міокарда	0	16 (50%)	14(40%)	0
Коронарографія	0	16 (50%)	12(34%)	0
Ступінь COVID-19 асоційованого з ураженням легень, %	1 2 3 4	0 0 0 0	5(14%) 13(37%) 12(34%) 5(14%)	4 (11%) 15(42%) 12(34%) 4(11%)

Примітка: тут і в табл. 2 *P < 0,05 щодо контрольної групи.

медіана [міжквартильний діапазон] для нормального та асиметричного розподілу, а якісні – у вигляді абсолютної та відносної (%) частоти. Для порівняння досліджуваних груп використовували Н-критерій Крускала-Уолліса (для неперервних змінних) та χ^2 -критерій (для категоріальних змінних), для апостеріорних порівнянь - U-критерій Манна-Уїтні та критерій Фішера відповідно (застосовували поправку Бонферроні). Зв'язок між кількісними змінними визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, пацієнти не відрізнялися за більшістю показників, за виключенням випадків цукрового діабету, який переважав у 1-й групі. У всіх хворих на ІХС (1-ша та 2-га групи) була виявлена гіпертонічна хвороба. Дослідження було схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Всі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні.

Показники BCP та характеристики інтервалу QT за результатами 24-годинного ХМ ЕКГ серед пацієнтів дослідних і контрольної груп представлено в табл. 2.

Загалом у пацієнтів дослідних груп порівняно з контролем знижувалася загальна BCP (за показниками SDNN, SDANN та SDNNi) і послаблювався резерв активності парасимпатичної ланки ВНС (за показниками rMSSD, pNN50 та HF). Окрім того, вони характеризувалися також і збільшенням тривалості інтервалу QT та її варіабельності (табл. 3). Водночас виявлені зміни були найбільш вираженими серед пацієнтів у разі поєднання ІХС та COVID-19 за такими показниками, як SDNN та pNN50, а також за всіма досліджуваними характеристиками інтервалу QT. Зважаючи на ймовірність пролонгації інтервалу QT та, відповідно,

потенційну проаритмогенну дію деяких препаратів, які застосовуються при лікуванні пацієнтів з COVID-19, зокрема азитроміцину [8], зауважимо, що його призначали 5 (20%) і 4 (16%) пацієнтам 2-ї і 3-ї груп відповідно ($P = 1,000$). Серед них не було жодного випадку застосування гідроксихлорохіну.

Слід відмітити найбільше значення показника мікроциркуляції в 3-й групі через розширення прекапілярних сфінктерів, внаслідок гіпертермії, збільшення концентрації прозапальних цитокінів. Стандартне відхилення було також більшим, що вказує на підвищену динамічну спроможність у регуляції мікросудинного русла. Резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби був найменшим у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19, що говорить про найбільш виражене порушення ендотеліальної функції. У 1-й і 3-й групах цей показник достовірно не відрізнявся. Слід відмітити, що резерв капілярного кровотоку при нітрогліцериновій пробі особливо знижувався у 2-й групі.

При аналізі показників вейвлет-перетворення найбільш істотне зниження максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій було виявлено в 2-й групі. У 1-й групі цей показник був меншим, ніж у 3-й групі й у контролі. Це свідчить про порушення діяльності системи L-аргінін – NO у хворих на ІХС (внаслідок її виснаження), при цьому у хворих на COVID-19 резерв цієї системи зберігався. Максимальна амплітуда нейрогенних флаксмоцій була найменшою також у хворих на ІХС при порівнянні зі значеннями у пацієнтів 3-ї групи і контрольної. Це вказує на підвищення нейротonusу у хворих на ІХС, який був найменшим у 3-й групі. Максимальна амплітуда міогенних флаксмоцій була найнижчою в 1-й групі та найвищою в 3-й групі, що свідчить про зниження міотonusу капілярів у хворих на COVID-19 і підвищення його у разі ІХС. Максимальна амплітуда респіраторних флаксмоцій була найвищою при COVID-19 (2-га і 3-тя групи), що говорить про порушення

венулярного відтоку. Найменші значення цього показника спостерігалися у пацієнтів 1-ї групи, які схильні до спазму прекапілярних сфінктерів при ІХС. У пацієнтів з COVID-19 спостерігалася найбільша ЧСС.

У пацієнтів з ІХС, які не хворіли на COVID-19, виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки між параметрами, що характеризують ВСР (як інтегрально, так і, переважно, стан парасимпатичної ланки

ВНС) – з показниками мікроциркуляції (М), коефіцієнтом варіації (КВ), стандартним відхиленням (СВ), амплітудою ендотеліальних, міогенних і респіраторних флаксомцій (АЕ, АМ, АR відповідно; табл. 4). Окрім того, відмічено взаємозв'язок ендотелійнезалежного компоненту регуляції мікроциркуляції з параметрами варіабельності інтервала QT: середній QT, коригований QT_c, SDQT(NN) і SVQT(NN), а також

Таблиця 2. Показники варіабельності серцевого ритму та інтервалу QT за холтерівським моніторингом ЕКГ серед пацієнтів з ішемічною зворобою серця і COVID

Показники	Контроль (n = 30)	Ішемічна хвороба серця (1-ша група, n = 32)	Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група, n = 35)	COVID-19 (3-тя група, n = 35)
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	64 ± 14	80 ± 10*	78 ± 12*	80 ± 8*
Стандартне відхилення усіх інтервалів, мс	134 ± 34	92 ± 32*	94 ± 10*	79 ± 18*
Стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN, розрахованих на всіх 5-хвилинних сегментах холтерівського моніторингу SDNN, мс	134 ± 13	48 ± 10*	51 ± 5*	52 ± 6*
Індекс SDNN, мс	64 ± 11	55 ± 18*	71 ± 34*	60 ± 13
Корінь квадратний з середнього значення суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN, мс	59 (50-68)	38 (10-76)*	64 (21-205)	32(10-44)*
Відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс, %	22(17,3-26,7)	9,0 (2,8-15,2)*	19(2-76)	10 (4-16)*
Потужність спектра у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц), мс ² /Гц	3505 ± 575	1925 ± 242	1441 ± 218	1672 ± 267
Потужність спектра у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц), мс ² /Гц	1363 ± 280	1991±256*	2093 ± 314*	2055 ± 98*
Середній інтервал QT, мс	367 ± 16	388 ± 31	412 ± 25*	381 ± 20*
Коригований інтервал QT, мс	394 ± 32	433 ± 26*	420 ± 59	428 ± 17*
Стандартне відхилення варіації тривалості всіх інтервалів QT, мс	23 ± 7	38 ± 15*	48 ± 19*	32 ± 11*
Коефіцієнт варіації тривалості всіх інтервалів QT QT, %	5,3 ± 2,1	8,7 ± 3,8*	10,3 ± 5,1*	8,4 ± 2,9*

максимальної амплітуди серцевих флаксмоцій з показниками SDQT(NN) і SVQT(NN). Максимальні амплітуди ендотеліальних і респіраторних флаксмоцій корелювали з активністю симпатичної ланки ВНС. Зворотну кореляційну залежність відмічено між коефіцієнтом варіації і показниками, які відображали активність симпатичної та парасимпатичної ланок ВНС.

Серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 без ознак ІХС, відмічено взаємозв'язок показників ЛДФ: М, КВ, РККо, РККн, АЕ, АН, АМ, АР, АС з параметрами ВСР. Окрім зв'язку із загальною ВСР показники ЛДФ: РККо, АЕ, АМ, АР зворотно корелювали також з SDQT(NN) та SVQT(NN). Щодо інших показників: М – прямо корелював з середнім QT, амплітуда нейрогенних

флаксмоцій (АН) – також прямо корелював з SDQT(NN) та SVQT(NN). Позитивні зв'язки відмічено між РККо, максимальними АЕ та АМ флаксмоцій та показниками, які відображають активність симпатичного компоненту ВНС. Прямий кореляційний зв'язок між парасимпатичним компонентом ВНС був також між РККо і максимальними амплітудами АН, АМ, та АР флаксмоцій, а також зворотний між АС і парасимпатичною складовою (табл. 5).

Серед пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та COVID-19 відмічено найширший спектр зворотних кореляційних зв'язків ВСР та інтервалу QT з показниками стану мікроциркуляції. Водночас слід відмітити прямий характер зв'язку РККо з SDQT(NN) (табл. 6). Зворотні кореляційні зв'язки вияв-

Таблиця 3. Показники мікроциркуляції та вейвлет-аналізу за результатами лазерної доплерівської флоуметрії пацієнтів з ішемічною хворобою й COVID-19

Показники	Контроль (n = 30)	Ішемічна хвороба серця (1-ша група, n = 32)	Ішемічна хвороба серця і COVID-19 (2-га група, n = 35)	COVID-19 (3-тя група, n = 35)
Показник мікоциркуляції, пф.од.	4,29±1,38	4,58±1,42	4,65±1,73*	5,10±1,88*
Стандартне відхилення	0,59±0,19	0,48±0,17	0,46±0,20*	0,52±0,20
Коефіцієнт варіації	15,0±3,8	10,0±1,51*	10,5±2,4*	9,8±2,7*
Резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби, %	276±88	168±50*	136±47*	165±60*
Резерв капілярного кровотоку нітропроби, %	411±120	211±59*	181±49*	224±74*
Амплітуда ендотеліальних флаксмоцій, пф.од.	0,35±0,06	0,18±0,04*	0,14±0,06*	0,40±0,08*
Амплітуда нейрогенних флаксмоцій, пф.од.	0,33±0,08	0,23±0,05	0,24±0,04*	0,33±0,10
Амплітуда міогенних флаксмоцій, пф.од.	0,45±0,09	0,18±0,04*	0,27±0,05*	0,35±0,10*
Амплітуда респіраторних флаксмоцій, пф.од.	0,15±0,04	0,23±0,05	0,37±0,12*	0,36±0,15*
Амплітуда серцевих флаксмоцій, пф.од.	0,18±0,05	0,23±0,04*	0,26±0,14*	0,29±0,05*

Примітки: P₁₋₂ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 2; P₁₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 1 і 3; P₂₋₃ – статистична значущість відмінностей між групами 2 і 3.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки показників стану мікроциркуляції, варіабельності серцевого ритму та інтервалу QT серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця (n = 32)

Варіабельність	Лазерна доплерівська флоуметрія	Вейвлет-аналіз
Серцевого ритму	SDNN і KB ($r = 0,46$; $P < 0,05$), pNN50 і KB ($r = -0,58$; $P < 0,01$), LF і KB ($r = -0,34$; $P < 0,05$), HF та M ($r = 0,32$; $P < 0,05$), HF та CB ($r = 0,35$; $P < 0,05$), HF та KB ($r = -0,35$; $P < 0,05$)	SDNN і AR ($r = 0,31$; $P < 0,05$), pNN50 і AM ($r = -0,30$; $P < 0,05$), pNN50 і AR ($r = 0,34$; $P < 0,05$), LF та AE ($r = 0,31$; $P < 0,05$), LF та AR ($r = 0,33$; $P < 0,05$), HF та AR ($r = 0,32$; $P < 0,05$)
Інтервалу QT	СерQT і РККн ($r = 0,45$; $P < 0,01$), QTc і РККн ($r = 0,42$; $P < 0,01$), SDQT(NN) і РККн ($r = 0,42$; $P < 0,01$), SVQT(NN) і РККн, ($r = 0,30$; $P < 0,05$).	SDQT (NN) і AC ($r = 0,31$; $P < 0,05$), SVQT (NN) і AC ($r = 0,33$; $P < 0,05$)

лено між M, максимальними AN та AM і параметрами активності парасимпатичної ланки ВНС.

Kaliyaregumal і співавт. [5, 11], порівнюючи показники ВСР у пацієнтів з COVID-19 зі здоровими особами, встановили, що частотні параметри ВСР, а саме LF та HF, були значно знижені у разі інфікування SARS-CoV-2, а rMSSD був вищим [10–15]. У нашому дослідженні, навпаки, водночас зі зниженням загальної ВСР, виявлено нижчі, ніж у контролі, показники, що характеризують, переважно, активність пара-

симпатичного відділу ВНС (rMSSD, pNN50 та HF) у хворих на COVID-19, а також при ІХС у поєднанні з ним, – на тлі супутнього підвищення LF. Як відомо, відношення показників LF та HF вказує на збалансованість «гомеостазу» обох ланок ВНС, зважаючи на те, що HF відображає, переважно, парасимпатичні впливи, а LF – взаємодію симпатичної і парасимпатичної складових вегетативної регуляції [5, 6].

Існують повідомлення про те, що збільшення варіабельності інтервалу QT на ЕКГ відображає неоднорідність процесів реполя-

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки показників структурно-функціонального стану мікроциркуляції, варіабельності серцевого ритму та інтервалу QT серед пацієнтів з COVID-19 без ознак ішемічної хвороби серця (n = 35)

Варіабельність	Лазерна доплерівська флоуметрія	Вейвлет-аналіз
Серцевого ритму	SDNN і KB ($r=0,40$; $P<0,05$), SDNN і РККo ($r=0,40$; $P<0,05$), SDNNi та РККo ($r=0,30$; $P<0,05$), rMSSD та РККo ($r=0,34$; $P<0,05$)	SDNN і AM ($r=0,40$; $P<0,01$), SDANN і AM ($r=0,41$; $P<0,01$), rMSSD і AN ($r=0,45$; $P<0,01$), pNN50 і AM ($r=0,30$; $P<0,05$), pNN50 і AR ($r=0,30$; $P<0,05$), LF та AE ($r=0,32$; $P<0,05$), HF та AC ($r=-0,31$; $P<0,05$)
Інтервалу QT	SVQT(NN) і РККo, ($r=-0,30$; $P<0,05$), СерQT і M ($r=0,30$; $P<0,05$), СерQT і РККн ($r=0,30$; $P<0,05$)	SDQT (NN) і AE ($r=-0,30$; $P<0,05$), SDQT (NN) і AN ($r=0,33$; $P<0,05$) SDQT (NN) і AM ($r=-0,40$; $P<0,01$), SVQT (NN) і AE, ($r=-0,36$; $P<0,05$). SVQT (NN) і AN, ($r=0,33$; $P<0,05$), SVQT (NN) і AM, ($r=-0,40$; $P<0,01$), SVQT (NN) і AR, ($r=-0,30$; $P<0,05$)

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки показників структурно-функціонального стану мікроциркуляції, ВСП та варіабельності QT серед пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та COVID-19 (n = 35).

Варіабельність	Лазерна доплерівська флоуметрія	Вейвлет-аналіз
Серцевого ритму	pNN50 і M (r=-0,36; P<0,05), LF і M (r=-0,30; P<0,05),	SDNN і AM (r=-0,44; P<0,01), SDNN і AR (r=-0,33; P<0,05), SDNN і AC (r=-0,44; P<0,01), SDNNi та AR (r=-0,33; P<0,05), SDNNi та AC (r=0,43 P<0,05), rSDNN та AM (r=-0,33; P<0,05), HF і AN r=-0,30; P<0,05).
Інтервалу QT	SVQT (NN) і CB, (r=-0,30; P<0,05), SDQT (NN) і PKCo (r=0,30; P<0,05).	Сер.QT і AM (r=0,33; P <0,05), Сер.QT і AR (r=0,30; P<0,05), SDQT (NN) і AN (r=-0,32; P<0,05), SDQT (NN) і AR (r=-0,48; P<0,01) SVQT (NN) і AN, (r=-0,30; P<0,05), SVQT (NN) і AM, (r=-0,30; P<0,05), SVQT (NN) і AR, (r=-0,50; P<0,01).

ризації шлуночків, підвищуючи ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових порушень ритму серця. Так, згідно з сучасними даними, збільшення варіабельності інтервалу QT фігурує як предиктор фатальних шлуночкових аритмій, загальної смертності та раптової смерті аритмічного генезу [4, 14]. Виявлено також подовження інтервалу QT у всіх хворих на COVID-19, вірогідно, як наслідок призначеного лікування [10–15]. Інші автори стверджують, що він був подовжений лише у 20% пацієнтів до початку лікування, хоча на тлі застосування азитроміцину та гідроксихлорохіну цей показник збільшувався у 72%, однак, не зафіксовано жодного епізоду шлуночкової аритмії [12–14].

Наше дослідження продемонструвало подовження інтервалу QT (середнього і коригованого) та збільшення його варіабельності в усіх трьох дослідних групах. У разі поєднання ІХС та COVID-19 спостерігалися найбільш потужні зміни цих показників порівняно зі значеннями за умов «ізолюваного» перебігу обох нозологій. Водночас частота призначення азитроміцину у 2-й і 3-й групах була зіставною, при цьому жоден з пацієнтів в наших дослідження не застосовував гідроксихлорохін [14–19].

Сучасна база досліджень, де вивчали взаємозв'язки ВСП та інтервалу QT з параметрами мікроциркуляції у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, зокрема при ІХС, є досить обмеженою [12–20]. Нами встановлено, що порівняно з «ізолюваною» ІХС, COVID-19 у таких пацієнтів асоціюється з глибшими порушеннями стану мікроциркуляції за результатами ЛДФ та вейвлет-аналізу. Параметри ВСП водночас з характеристиками варіабельності інтервалу QT корелювали з цілою низкою показників мікроциркуляції, що характеризують статичні і динамічні механізми регуляції мікроциркуляції, ендотеліязалежний та незалежний резерв мікрокровотоку, нейротонус та міотонус капілярів, максимальну амплітуду респіраторних та серцевих флаксмоцій, зокрема у пацієнтів з ІХС, інфікованих SARS-CoV-2. Зважаючи на зв'язки порушень вегетативної регуляції серцевого ритму та електричної альтернації міокарда з підвищеним ризиком виникнення життєво загрозливих шлуночкових аритмій [2, 3], а також отримані за час пандемії дані [4–6], – додаткове врахування характеристик автономної дисфункції (зниження загальної ВСП, пригнічення парасимпатичної та збільшення симпатичної

активності), а також пролонгації інтервалу QT з підвищенням його варіабельності, – є доцільним у системі курації хворих на ІХС та COVID-19, – як у гострому періоді, так і на віддаленому.

Установлено, що SARS-CoV-2 може вражати ретикулярну формацію стовбурових структур і здатен змінювати функції мозкових центрів, з наступним збільшенням центральних симпатичних потенціалів. Це погіршує автономну регуляцію серця і, відповідно, стан мікроциркуляції [17–23]. SARS-CoV-2 може інфікувати та ушкоджувати, через токсинопосередковану або імунну дію, позасерцеві постгангліонарні нейрони симпатичної нервової системи, що може сприяти додатковому посиленню симпатичного впливу на мікроциркуляторне русло [21–26].

Незважаючи на те, що за середнім значенням індексу мікроциркуляції групи контролю та хворих були зіставними, ми спостерігали зниження варіабельності KB і СВ у пацієнтів з ІХС та COVID-19 без їх поєднання, що свідчить про погіршення функції динамічної складової регуляції мікросудинного кровотоку. Існують літературні дані про зниження цих показників при поєднанні цих захворювань [22–28].

Вейвлет-аналіз виявив зниження АЕ у осіб з ІХС, що свідчить не лише про функціональну скомпрометованість мікроциркуляторного ендотелію як у неінфікованих, так і в інфікованих хворих, але й дає змогу припустити, що інфікування накладається на вже наявну ендотеліальну дисфункцію, що, викликає її подальше поглиблення. Водночас у пацієнтів з «ізолюваним» COVID-19 не було виявлено пригніченого значення АЕ порівняно з контрольною групою та хворими на ІХС, що свідчить про більшу «пластичність» регуляції бар'єрної функції ендотелію та його вищу компенсаторну здатність адаптуватися до порушення гомеостазу у разі меншої обтяженості хворих на COVID-19 коморбідною патологією [25, 29–37].

Зниження AN та AM у 1-й і 2-й групах,

а також враховуючи відсутність АВ-анастомозів на ділянці реєстрації, відображає підвищення симпатичної активності та мікросудинного опору (підвищення тонуусу гладеньких м'язів прекапілярів) з подальшим зниженням нутритивного кровотоку. Підвищення AR у 1-й та 3-й групах є ознакою порушення венозного відтоку і, отже, мікроциркуляторного застійного явища, що було більш типовим у хворих на ІХС із супутньою інфекцією SARS-CoV-2. Більше того, симпатична гіперактивність разом зі зниженою податливістю артеріальної стінки лежить в основі підвищення AC у пацієнтів з ІХС [29, 30]. Однак у пацієнтів з ІХС і супутнім COVID-19 не збільшувався цей показник порівняно з контролем, що може бути, принаймні частково, пов'язано з найбільш вираженим зниженням інотропної функції лівого шлуночка у 2-й групі, на відміну від 1-ї і 3-ї груп [31].

Отримані результати тесту оклюзійної проби та тесту фармакологічної провокації (нітроглицериновий іонофорез) продемонстрували зниження РККо та РККн у 1-ї і 3-й групах (порівняно з контролем), що свідчить про універсальне ураження як ендотелійзалежних, так і ендотелійнезалежних механізмів мікроциркуляторної реактивності при всіх досліджуваних станах (див. табл. 3).

Комбінований аналіз фентотипів ЛДФ та РККо виявив переважання серед здорових осіб нормоциркуляторного, а також спастичного типу мікроциркуляції, що, принаймні частково, відображає відомий факт про те, що судини в нормі знаходяться у відносно звуженому стані [8]. Водночас хворі на COVID-19 характеризувалася наявністю гемодинамічних типів мікроциркуляції з широким спектром властивостей [32–35]. Зокрема, відомо, що інтерлейкін (ІЛ)-6 сприяє ремодельованню судин через посилення сигналізації матриксних металопротейназ (2-го і 3-го типів), опосередкованої трансформуючим фактором росту

$\beta 1$. Водночас активація цих протеїназ посилює порушення вазодилататорної функції ендотелію, яка тісно пов'язана зі стабільністю ендотеліального глікокаліксу. Прозапальні та прооксидантні стани, які чітко проявляються при COVID-19, асоційовані з його структурними змінами, а пошкодження прозапальними цитокінами (ІЛ-1 та ІЛ-6) призводить до підвищення судинної проникності з подальшим зміщенням інтерстиціальної рідини та формуванням набряку [33-41].

Таким чином, у хворих на ІХС із супутнім COVID-19 переважав застійно-стазичний гемодинамічний тип мікроциркуляції, який зустрічався частіше, ніж у групі з «ізолюваною» ІХС. Хворим на ІХС більш притаманний «спастичний», а також змішаний спастичний з елементами застійно-стазичного гемодинамічного типу мікроциркуляції. «Гіперемічний» мікроциркуляторний тип змін є специфічним для «ізолюваного» фенотипу COVID-19.

Водночас у разі ІХС відмічався фенотип спастичного типу мікроциркуляції, який проявляється звуженням артеріолярної частини капілярних петель. Оборотноість виявлених мікроциркуляторних змін у таких хворих залежить від вихідних структурно-функціональних властивостей артеріального судинного русла, а саме стану ендотелію, який, ушкоджується при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті тощо [31, 35]. Потенційне поглиблення вже існуючої ендотеліальної дисфункції під впливом інфекції SARS-CoV-2, мабуть, сприяє більш частому і більш вираженому мікроциркуляторному застою порівняно з пацієнтами з обома «ізолюваними» станами, про що свідчить також повільніший рух еритроцитів у артеріолярній частині капілярних петель. Це вказує на зворотний зв'язок між парасимпатичним впливом і АМ флаксмоцій.

Крім того, зворотний зв'язок варіабельності інтервалу QT за показниками SDQT (NN) і SVQT (NN) та пов'язаний зі змінами венулярного відтоку, вірогідно, внаслідок

порушення систолічної функції ЛШ, що спостерігалось в 2-й групі, через ураження міокарда, асоційованого з COVID-19, міг адитивно посилювати вираженість мікроциркуляторного застійного синдрому.

ВИСНОВКИ

У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігався широкий спектр мікроциркуляторних порушень, зокрема ремоделювання капілярного русла, зниження активності ендотеліальних флаксмоцій, зміни активних (ендотелійзалежних та ендотелійнезалежних) механізмів регуляції мікросудинного кровотоку. У таких пацієнтів на відміну від «ізолюваного» перебігу обох станів, переважав застійно-стазичний тип мікроциркуляції. Проявлялися ознаки дисфункції вегетативної нервової системи, тобто зниження загальної ВСР (за SDNN, SDANN та SDNNi) і послаблення активності парасимпатичної ланки ВНС (за rMSSD, pNN50 та HF). Виявлені зміни вегетативної регуляції серця були найбільш вираженими серед пацієнтів за показниками SDNN та pNN50. Збільшувалася тривалість та варіабельність інтервалу QT. Спостерігалися зворотні залежності між рівнем мікроциркуляції, нейрогенними та міогенними флаксмоціями, з одного боку, і показниками, що характеризують парасимпатичну ланку ВНС, з іншого. Відмічено прямий кореляційний зв'язок між серцевими флаксмоціями і симпатичною ланкою ВНС і зворотний зв'язок варіабельності інтервалу QT з нейрогенними, міогенними і респіраторними флаксмоціями.

Зважаючи на встановлені взаємозв'язки параметрів ВСР та варіабельності інтервалу QT з показниками структурно-функціонального стану мікроциркуляції, додаткове врахування характеристик автономної дисфункції, а також подовження інтервалу QT з підвищенням його варіабельності – є доцільним у системі курації пацієнтів з

ІХС та супутньою коронавірусною хворобою. Існує необхідність застосування методів неінвазивної оцінки стану мікроциркуляторного русла та оцінки мікросудинної реактивності.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.Z. Netiazhenko^{1,4}, S.E. Mostovyi^{1,2},
O.M. Safonova³, K.O. Mikhaliev⁴

IMPACT OF COVID-19 ON MICROCIRCULATION AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²SE «Medbud», Kyiv;

³Kyiv City Clinical Hospital No. 18, Kyiv;

⁴State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv; e-mail: semostowoy@ukr.net

COVID-19 is associated with a wide range of negative effects on the cardiovascular system. The aim of our study was to investigate the impact of COVID-19 on the interdependence of changes in the microcirculation system and heart rate variability in patients with chronic coronary artery disease (CAD). An ECG study was performed in 12-lead leads, as well as 24-hour Holter ECG monitoring and laser Doppler flowmetry (LDF). Patients were divided into 3 groups. Group 1 included patients with coronary artery disease (n = 32), group 2 - with coronary artery disease in combination with COVID-19 (n = 35), and group 3 - with COVID-19 (n = 35). The control group consisted of 30 conditionally healthy individuals. All subjects were determined: microcirculation index, capillary blood flow reserve of the occlusion test, as well as nitroglycerin test and wavelet transform indicators (the relationship between the frequency and amplitude of microcirculatory oscillations, which are divided into endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory and cardiac mechanisms of microcirculation regulation). The deterioration of endothelial function, as measured by the maximum amplitude of endothelial flux motions, should be noted, and a decrease in the endothelium-dependent and endothelium-independent components of microcirculation regulation. The capillary blood flow reserve of the occlusion test in patients with CAD in combination

with COVID-19 was lower than in patients with CAD (group 1) and COVID-19 (group 3). In patients of the study groups, the total heart rate variability decreased, parasympathetic activity was weakened, and the QT interval duration and its variability increased compared with controls. These changes were most pronounced in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19 in terms of the standard deviation of all intervals, the parasympathetic component of regulation, and both characteristics of the QT interval. Thus, patients with chronic CAD and concomitant COVID-19, along with endothelial dysfunction and worsening venous outflow, showed signs of autonomic dysregulation and increased QT interval duration and variability. Additional consideration of the characteristics of the microcirculatory bed, heart rate variability and QT interval is advisable in the examination system of such patients.

Key words: chronic coronary artery disease; COVID-19; heart rate variability; QT-interval variability; microcirculation; laser Doppler flowmetry.

REFERENCES

1. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-31.
2. Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Chaolin Huang. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
3. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, and Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The framingham heart study. *Circulation*. 1996;94:2850-5.
4. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasiv Electrocardiol*. 2005;10(1), 88-101.
5. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, and Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: A hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(3), 247-53.
6. Ertuğrul Kurtoğlu MD, Abdulmecit Afsin MD, İbrahim Aktaş MD. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Ann Noninvasiv Electrocardiol*. 2022 Jan;27(1):e12916.
7. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, and Chong S. Heart rate variability as a possible predictive marker for acute inflammatory response in COVID-19 patients. *Military Med*. 2020;186(1-2),34-8.
8. Bircher A, de Boer EM, Agner T, et al. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermat*. 1994;30(2):65-72.

9. Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, et al. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermat.* 2002;46(3):129-40.
10. Roger Esmel-Vilomara, Paola Dolader, Anna Sabaté-Rotes, Antoni Soriano-Arandes, Ferran Gran, Ferran Rosés-Noguer. QTc interval prolongation in patients infected with SARS-CoV-2 and treated with antiviral drugs. *Anales Pediatr.* 2022 (96): 213-20.
11. Deepalakshmi Kaliyaperumal, Karthikeyan RK, Murali Alagesan, and Sudha Ramalingam. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021 Mar 12;32(3):247-53.
12. Minguito-Carazo C, et al. QT interval monitoring with handheld heart rhythm ECG device in COVID-19 patients. *Global Heart.* 2021 Jun 8;16(1):42.
13. Roger Esmel-Vilomara, Paola Dolader, Anna Sabaté-Rotes, Antoni Soriano-Arandes, Ferran Gran, Ferran Rosés-Noguer. QTc interval prolongation in patients infected with SARS-CoV-2 and treated with antiviral drugs. *An Pediatr (Engl ed).* 2022 Mar;96(3):213-20.
14. Evangelos Oikonomou, Stamatios Lampsas, Panagiotis Theofilis, Nektarios Souvaliotis, George Aggelos Papamikroulis, Ourania Katsarou, et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: Association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels.* 2023;38(3): 381-93.
15. Domenico Cozzolino, Ciro Romano, et al. Long-term prognosis among COVID-19 patients: The predictive role played by hyperinflammation and arrhythmic disorders in fatal outcome. *J Clin Med.* 2023, 12(17), 5691.
16. Mathias Baumert, Alberto Porta, Marc A Vos, Marek Malik, Jean-Philippe Couderc, Pablo Laguna, et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. *Europace.* 2016 Jun;18(6):925-44.
17. Zhilin Qu and James N. Weiss. Cardiac alternans: From bedside to bench and back. Originally published 5 Jan 2023. *Circ Res.* 2023;132:127-49.
18. Joseph A Varney, Vinh S Dong, Tiffany Tsao, Mariam S Sabir, Amanda T Rivera, Suhaib Ghula, Nguyen Tien Huy, et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *J Cardiol.* 2022 Apr;79(4):468-75.
19. Khalid Changal, David Paternite, Sean Mack, Spiro Veria, Rehana Bashir, Mitra Patel, Ronak Soni, Muhammad Ali, Tanveer Mir, Mujeeb Sheikh, P Kasi Ramanathan. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. *BMC Cardiovascul Dis.* 2021 Mar 30;21(1):158.
20. Domenico Cozzolino, Ciro Romano, Riccardo Nevola, Aldo Marrone, Giuseppina R Umamo, Giovanna Cuomo, Luca Rinaldi, Luigi E Adinolfi. Vanvitelli COVID Collaborators. COVID-19 and arrhythmia: The factors associated and the role of myocardial electrical impulse propagation. An observational study based on cardiac telemetric monitoring. *Front Cardiovascul Med.* 2022 Sep 7;9:912474.
21. Ariel Banai, Yishay Szekely, Lior Lupu, Ariel Borohovitz, Erez Levi, Eihab Ghantous, Philippe Taieb, Aviram Hochstadt, Shmuel Banai, Yan Topilsky, Ehud Chorin. QT interval prolongation is a novel predictor of 1-year mortality in patients with COVID-19 infection. *Affiliations expand.* *Front Cardiovascul Med.* 2022 Jun 9;9:869089.
22. Elham Mahmoudi, Reza Mollazadeh, Pejman Mansouri, Mohammad Keykhaei, Shayan Mirshafiee, Behnam Hedayat, Mojtaba Salarifar, Matthew F Yuyun, and Hiraad Yarmohammadi. Ventricular repolarization heterogeneity in patients with COVID-19: Original data, systematic review, and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2022 Jan; 45(1): 110-8.
23. Ertuğrul Kurtoğlu, Abdulmecit Afsin, İbrahim Aktaş, Erdal Aktürk, Ergün Kutlusoy, Özlem Çağaşar. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Ann Noninvasiv Electrocardiol.* 2022 Jan;27(1):e12916.
24. Kalyani Verma, Amitabh, Dipti N Prasad, Bhuvnesh Kumar, Ekta Kohli. Brain and COVID-19 crosstalk: Pathophysiological and psychological manifestations. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Oct 21;11(20):3194-203.
25. Santosh Singh, PhD, Nikita Meher, MSc, Arifullah Mohammed, PhD, Mohammad Khairul Azhar Abdul Razab, PhD, LVKS Bhaskar, PhD, and Norazlina Mat Nawi, MD. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023 Feb 3; 102(5): e30284.
26. Ali A Rabaan, Samira Smajlović, Huseyin Tombuloglu, Sabahudin Ćordić, Azra Hajdarević, Nudžejma Kudić. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed.* 2023 Feb 1;23(1):37-52.
27. Mohammed S Alqahtani, Mohamed Abbas, Mohammad Y Alshahrani, Khulud Alabdullh, Amjad Alqarni, Fawaz F Alqahtani, Loyal K Jambi, Adnan Alkhayat. *Affiliations expand.* Effects of COVID-19 on synaptic and neuronal degeneration. *Brain Sci.* 2023 Jan; 13(1): 131.
28. Kenneth Lundstrom, Altijana Hromić-Jahjefendić, Esmā Bilajac, Alaa AA Aljabali, Katarina Baralić, Nagwa A Sabri. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Sign.* 2023 Jan; 101: 110495.
29. Sabioni L, De Lorenzo A, Castro-Faria-Neto HC, et al. Long-term assessment of systemic microcirculatory function and plasma cytokines after coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Braz J Infect Dis.* 2023;27(1):102719.
30. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvascul Res.* 2021;134:104119.
31. Bircher A, de Boer EM, Agner T, et al. Guidelines for

- measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermat.* 1994;30(2):65-72.
32. Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, et al. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermat.* 2002;46(3):129-40.
33. Saha M, Dremin V, Rafailov I, et al. Wearable laser doppler flowmetry sensor: a feasibility study with smoker and non-smoker volunteers. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(12):201.
34. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709.
35. Kovanen PT, Vuorio A. SARS-CoV-2 reinfection: Adding insult to dysfunctional endothelium in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Atheroscler Plus.* 2023;53:1-5.
36. Passi R, Brittan M, Baker AH. The role of the endothelium in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and pathogenesis. *Curr Opin Physiol.* 2023;34:100670.
37. Netiazhenko VZ, Mostovyi SI, Safonova OM, et al. Intracardiac hemodynamics, cerebral bloodflow and microembolic signal burden in stable coronary artery disease patients with concomitant COVID-19. *Wiad Lek.* 2023;76(5 pt 2):1205-15.
38. Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects. *Cytokine.* 2023;169:156287.
39. Zhang Z, Li X, He J et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in coronary microcirculation dysfunction. *J Thromb Thrombolys.* 2023;56(3):388-97.
40. Santoro L, Zaccone V, Falsetti L, et al. Role of endothelium in cardiovascular sequelae of long COVID. *Biomedicines.* 2023;11(8):2239.
41. Doroszko A, Rola P, Włodarczyk S et al. Coronary microvascular dysfunction in the context of long COVID-19: What is the effect of anti-inflammatory treatment? Author's reply. *Kardiol Pol.* 2023;81(3):320-1.

*Матеріал надійшов
до редакції 27.03.2024*