УДК 616.12-008.331.1:578.834.1
DOI https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-16

ВПЛИВ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ФУНКЦІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА COVID-19

Нетяженко Василь Захарович,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
Національний медичнмй університет імені О.О. Богомольця,
член-кореспондент НАМН України,
Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я»
Державного управління справами
ORCID: 0000-0001-9697-4421

Мостовий Сергій Євгенійович,
докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
лікар-кардіолог Медичного центру «Медбуд»
ORCID: 0000-0002-8783-3819

Актуальність. При короновірусній хворобі COVID-19 порушується плазмовий гемостаз і стан ендотеліальної функції (ЕФ), які підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень і серцево-судинної смертності. Перспективним завданням є вивчення взаємозв'язків показників ЕФ і плазмового гемостазу (ПГ) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з COVID-19.

Мета статті: дослідження впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи ПГ та ЕФ у хворих на ІХС.

Методи дослідження: Проаналізовано лабораторно-інструментальні результати 384 пацієнтів, яких було поділено на 3 групи: 1-ша – ІХС без COVID-19 (n = 79); 2-га – ІХС у поєднанні з COVID-19 (n = 127); 3-тя – COVID-19 без ІХС (n = 180). До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових осіб. Вивчали зміни плазмового гемостазу за за допомогою автоматичного аналізатора коагуляції крові K 3002 OPTIC (KSELMED, Польща): Тромбіновий час, АЧТЧ, протромбіновий час, МНВ, XII-а залежний фібриноліз, РФМК, фібриноген, протеїн С, Антитромбін III. Циркулюючі ендотеліальні клітини за методом Хладовіц в модифікації Сівак В.В. Ристоміцин-кофакторну активність фактору Віллебранда. Пробу Целермайєра Соренсена (на апаратному комплексі HDI 11XE Philips, а також ESAOTE MyLabXE8 XP).

Виклад основного матеріалу. У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігався широкий спектр порушень функціонального стану плазмового гемостазу, зокрема підвищення рівня РФМК, XII-а залежного фібринолізу, а також зниження Протеїну С і антитромбіну III. Профіль ІХС у поєднанні з COVID-19, на відміну від «ізольованого» перебігу обох станів, характеризувався зниженням судинної реактивності за даними проби Целермайєра. Пацієнти з хронічною ІХС, зокрема при її поєднанні з COVID-19, демонстрували ознаки ендотеліальної дисфункції за даними гуморальних маркерів: фактору Віллебранда і циркулюючих ендотеліоцитів плазми крові. Серед хворих на ІХС з COVID-19 міжнародне нормалізоване відношення має прямий зв'язок із показниками ендотеліальної функції. Ендотелійзалежна вазодилатація мала прямий зв'язок з тромбіновим часом. Ендотелійнезалежна вазодилатація мала прямий вплив на РФМК. В контрольній групі не відмічено достовірних звязків між показникам ЕФ і ПГ.

Найбільший вплив плазмовий гемостаз здійснював на ендотеліальну функцію в групі хворих на COVID-19 без ІХС.

Висновок. Пацієнти з хронічною ІХС та супутнім COVID-19 разом з дисфункцією системи плазмового гемостазу демонстрували ознаки ендотеліальної дисфункції. Додаткове врахування характеристик плазмового гемостазу та ендотеліальної функції є доцільним у системі менеджменту таких пацієнтів.

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця, COVID-19, ендотеліальна дисфункція, плазмовий гемостаз.

Netyazhenko Vasily, Mostovyi Sergii. Influence of plasma hemostasis on endothelial function in patients with chronic coronary heart disease and COVID-19

Actuality. Coronavirus disease COVID-19 impairs plasma hemostasis and endothelial function (EF), which increase the risk of thromboembolic complications and cardiovascular mortality. A promising task is to study the relationship between EF and plasma hemostasis (PH) in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with COVID-19.

The purpose of the article: to investigate the impact of COVID-19 on the interdependence of changes in the PG and EF systems in patients with CHD.

Research methods: The laboratory and instrumental results of 384 patients were analyzed, who were divided into 3 groups: Group 1 – CHD without COVID-19 (n = 79); Group 2 – CHD in combination with COVID-19 (n = 127); Group 3 – COVID-19 without CHD (n = 180). The control group included 30 conditionally healthy individuals. Changes in plasma hemostasis were studied using an automatic blood coagulation analyzer K 3002 OPTIS (KSELMED, Poland): Thrombin time, APTT, prothrombin time, INR, XIIa-dependent fibrinolysis, RFMK, fibrinogen, protein C, Antithrombin III. Circulating endothelial cells by the method of Hladovits in the modification of Sivak V.V. Ristomycin-cofactor activity of von Willebrand factor. Zellermeier Sorensen test (on the hardware complex HDI 11XE Philips, as well as ESAOTE MyLabXE8 XP).

Main material. In patients with CHD with concomitant COVID-19, a wide range of disorders of the functional state of plasma hemostasis was observed, in particular, an increase in the level of RFMC, XIIa-dependent fibrinolysis, as well as a decrease in Protein C and antithrombin III. The profile of CHD in combination with COVID-19, in contrast to the "isolated" course of both conditions, was characterized by a decrease in vascular reactivity according to the Zellermeier test. Patients with chronic coronary artery disease, in particular in its combination with COVID-19, showed signs of endothelial dysfunction according to humoral markers: von Willebrand factor and circulating plasma endothelial cells. Among patients with coronary artery disease with COVID-19, the international normalized ratio is directly related to endothelial function. Endothelium-dependent vasodilation was directly related to thrombin time. Endothelium-independent vasodilation had a direct effect on RFMC. In the control group, there were no significant relationships between EF and PG indices. Plasma hemostasis had the greatest effect on endothelial function in the group of patients with COVID-19 without CHD.

Conclusion. Patients with chronic coronary artery disease and concomitant COVID-19 along with dysfunction of the plasma hemostasis system showed signs of endothelial dysfunction. Additional consideration of the characteristics of plasma hemostasis and endothelial function is advisable in the management of such patients.

Key words: chronic coronary heart disease, COVID-19, endothelial dysfunction, plasma hemostasis.

Актуальність. Незважаючи на офіційне завершення пандемії, COVID-19 залишається важливою проблемою для сучасної медицини. Нині ще спостерігається достатньо велика кількість випадків із тяжким перебігом, що ускладнюється розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, мікрокромбоутворенням у судинах легень, нирок, серця, а також тромбозами глибоких вен і тромбоемболією легеневої артерії. Протромботичні зміни системи плазмового гемостазу на тлі нової коронавірусної інфекції отримали специфічну назву «коагулопатія при COVID-19» [1–5]. Патофізіологія інфекції, що спричиняється SARS-CoV-2, все ще недостатньо вивчена. Новий β-коронавірус SARS-CoV-2 викликає розвиток тромботичних ускладнень, особливо у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями та супутніми хворобами. Вплив COVID-19 призводить до суттєвих змін на молекулярному рівні, що може викликати ендотеліальну дисфункцію та порушення балансу в системах тромбоцитарного, плазмового гемостазу, фібринолізу, антикоагулянтної активності та комплементу [5–7].

З самого початку пандемії COVID-19 медична та наукова спільнота знала про додаткові респіраторні ефекти інфекції SARS-CoV-2. Ендотелій, гіперкоагуляція та гіпофібриноліз були ідентифіковані у пацієнтів з COVID-19 як подальші реакції ендотеліальної дисфункції. Активація ендотеліального бар'єру може посилювати тяжкість захворювання та сприяти виникненню довготривалого синдрому та постковідних наслідків. Крім того, це може спричинити зміни в первинному, вторинному та третинному гемостазі. Важливо, що ці реакції відіграють вирішальну роль в еволюції інфікованих пацієнтів з діагнозом цукровий діабет (ЦД), у яких раніше спостерігалася ендотеліальна дисфункція. У цьому огляді ми надаємо огляд потенційних тригерів активації ендотелію, пов'язаних з COVID-19 та COVID-19 в умовах ІХС. Кілька механізмів індукуються як самою вірусною частинкою, так і подальшою імунозахисною відповіддю (наприклад, NF-κB/NLRP3 інфламасомний шлях, вазоактивні пептиди, цитокіновий шторм, NETosis, активація системи комплементу). Зміни медіаторів коагуляції, таких як фактор VIII, фібрин, тканинний фактор, фактор Віллебранда: співвідношення ADAMST-13, а також калікреїн-кінінової або плазміноген-плазмінової систем. Крім того, дисбаланс тромботичних і тромболітичних (tPA, PAI-I, фібриногену) факторів сприяє гіперкоагуляції та гіпофібринолізу. В умовах ІХС ці механізми можуть посилюватися, що призводить до більших розладів гемостазу. Однак, ряд терапевтичних стратегій, спрямованих на активований ендотелій, таких як специфічні антитіла або інгібітори проти тромбіну, ключових цитокінів, фактора X, системи комплементу, калікреїн-кінінової системи або NETosis, можуть представляти нові можливості для вирішення проблеми гіперкоагуляції, що спостерігається при COVID-19 та ІХС [8].

Протромботичний стан (тобто «згущена кров»), який може включати зміни гемостазу та ендотеліальної функції, сприяє прогресуванню атеросклерозу, а також розриву атеросклеротич-

ної бляшки, що в кінцевому підсумку призводить до інфаркту міокарда. С-19 спричиняє значне підвищення активації кількох протромботичних факторів. Протромботичний стан, пов'язаний з хронічним коронарним синдромом, при супутньому С-19 може сприяти підвищенню серцево-судинного ризику навіть у раніше здорових людей. Зокрема, вегетативна дисфункція та зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі можуть опосередковувати порушення гемостатичної та ендотеліальної функції в умовах хронічного коронарного синдрому та негативного впливу COVID-19 [8].

Особи з серцево-судинними захворюваннями мають більшу схильність до ускладнень, пов'язаних із COVID-19, а також вищий рівень супутньої смертності. Тривають дослідження патофізіологічних аспектів порушення ендотеліальної функції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які перенесли COVID-19. Під час незначних фізичних навантажень серцебиття та задишка у них може зберігатися до року (постковідний синдром). Проба Целермайєра-Соренсена, фактор Вілебранда, циркулюючі ендотеліоцити допомагають виявити небезпечні порушення регуляції судинної реактивності, які можуть бути предикторами інфаркту, інсульту, синдрому раптової смерті.

Оскільки пацієнти з COVID-19 мають порушення регуляції ендотеліальної функції (ЕФ), ми припустили, що можуть спостерігатися зміни в регуляції реактивності судин, а також гуморальній складовій дисфункції ендотелію у хворих на ІХС у гострій фазі COVID-19. Крім того, параметри ЕФ у пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19 ще не були оцінені. Також бракує наукових досліджень, які б вивчали взаємозв'язок показників ЕФ і параметрів, що характеризують стан плазмового гемостазу у хворих на ІХС у контексті коронавірусної хвороби.

Метою статті є дослідження впливу COVID-19 на взаємозалежність змін системи плазмового гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на ІХС.

Методи досліджень. У проспективному дослідженні проаналізували клінічно-інструментальні дані 384 пацієнтів, вибірку яких було поділено на 3 групи: 1-ша група – ІХС без COVID-19 (n = 79); 2-га група – ІХС у поєднанні з COVID-19 (n = 126); 3-тя група – COVID-19 без ІХС (n = 180). До контрольної групи ввійшли 37 умовно здорових осіб. Обстеження пацієнтів дослідних груп та осіб контрольної групи при включенні до нинішнього дослідження передбачало визначення показників плазмового гемостазу, а також оцінку ендотеліальної функції за допомогою проби Целермайєра Соренсена, визначення фактору Віллебранда, циркулюючих ендотеліоцитів крові.

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.

У контрольній групі умовно здорових волонтерів, віком 47,1 [24; 62] років, чоловіків було 26 (71%) жінок 11 (29%).

У 1-шу групу було включено 79 хворих на хронічну ІХС, середній вік 59,3 [44; 87] років, чоловіків було 19 (59%), на цукровий діабет хворіло 18 (22%) осіб, перенесений інфаркт міокарда 32 (40%), проведені стентування та АКШ були у 20 (25%) осіб гіпертонічна хвороба відмічена у 79 (100%).

До 2-ї групи (ІХС у поєднанні з COVID-19) увійшли 127 осіб віком 62,2 [44; 87] років, жінок 61 (48%), на цукровий діабет хворіло 28 (22%), перенесли інфаркт міокарда 40 (32%), проведені стентування та АКШ були 27 (22%) особам. За даними комп'ютерної томографії ступінь ураження легень була: до 50% – 44 (35%), 50–75% – 76 (60%), 75% і більше – 7 (5%).

У 3-тю групу (COVID-19) увійшли 180 пацієнтів віком 52,4 [19; 70] років, жінок 85 (47%), чоловіків – 95 (63%), цукровий діабет 2-го типу виявлено у 7 (4%) осіб, ураження легень за комп'ютерною томографією: до 50% – у 100 (55%), 50–75% – 59 (33%), 75% і більше – у 21 (12%).

При порівнянні груп за більшістю показників достовірних відмінностей не було виявлено, за виключенням випадків цукрового діабету, які переважали в 1-й та 2-й групі. У всіх хворих на ІХС (1-ша та 2-га групи) було виявлено гіпертонічну хворобу.

Дослідження плазмового гемостазу (ПГ) виконували за допомогою автоматичного аналізатора коагуляції крові – Коагулометра К 3002 OPTIC (KSELMED, Польща). У обстежуваних здійснювали забір 9 мл венозної крові в пробірку із 3,8%-м розчином цитрату натрію відповідно до загальноприйнятої методики. Дослідження проводили у бідній на тромбоцити плазмі крові. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 об./хв протягом 20 хв [11; 12]. Оцінювали показники ПГ: ТЧ – Тромбіновий час – показник трансформації фібриногену у фібрин, (с), АЧТЧ – Активований частковий тромбопластиновий час

є показником ефективності т. зв внутрішнього шляху активації системи згортання крові шляхом оцінки активності XII, XI, IX та VIII плазмових факторів згортання (с), протромбіновий час – це час формування тромбінового згустку після додавання тромбопластин-кальцієвої суміші, ослідження зовнішнього каскаду згортання плазми, с (ПЧ), МНВ – міжнародне нормалізоване відношення – стандарт визначення протромбінового індексу, (у.о.), Ф – фібриноген (г/л), XII-а залежний фібриноліз – Хагеман-залежний фібриноліз (хв), РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси дозволяє визначити кількість елементів тромбів, що містяться в плазмі крові і з'являються в ній у разі виникнення тромбозів (mg/100ml), Протеїн С – є одним з найбільш важливих білків – факторів антикоагулянтної (протизгортальної) системи крові, %, синтез цього білка відбувається в печінці і є вітамін К-залежним, Антитромбін III – природній антикоагулянт – білкова частинка, яка регулює процеси згортання крові: інактивує речовини, що відповідають за утворення тромбів у крові, %.

Ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну азодилатацію оцінювали за методикою запропонованою D.S. Celermajer та співавторами [13], дослідження проводили вранці, натще, використовуючи ультразвукові системи HDI 11XE (Philips MS), а також ESAOTE MyLabXE8 XP) з широкополосним лінійним датчиком в діапазоні частот від 3 до 12 МГц. Визначали базовий діаметр плечевої артерії в зоні між ендотелієм і медією. Про збереження функціональної здатності ендотелію свідчить розширення плечової артерії (ендотелій-залежна вазодилатація на 10% і більше) на 45–60 с. Показник ЕЗВД плечової артерії розраховували за формулою: ЕЗВД = $(Д_2 – Д_1)/Д_1$*100%, де $Д_1$ – початковий діаметр плечевої артерії, $Д_2$ – діаметр плечевої артерії, виміряний після проби з реактивною гіперемією.

Після проби з компресією проводили пробу з використанням нітрогліцерину в дозі 0,5 мг в пігулках сублінгвально. Пробу починали проводити через 15 хвилин після декомпресії. Всі показники оцінювались за тридцять секунд до прийому нітрогліцерину, на 2 хвилині після прийому нітрогліцерину. Приріст діаметру в нормі при сублінгвальному введенні нітрогліцерину становить в середньому 17–20% і більше [13].

Ристоміцин-кофакторну активність фактору Віллебранда (фВ) визначали за загальноприйнятою методикою Поліводи С.М. [12] для визначення фВ методом аглютинації в присутності ристоміцина, контроль проводили методом ІФА на апараті Stat Fax 303. Венозну кров забирали зранку, натще, з кубітальної вени в кількості 3–5 мл, змішували в пропорції 1:9 з 3,8% розчином цитрату, центрифугували 15 хв. при 3000 об/хв і поміщали плазму в пластикову пробірку. Аналіз проводили на прозорому предметному склі шляхом змішання 50 мкл кожного дослідного разчину або контрольного зразків і 50 мкл реагенту. На протязі 1 хвилини реакційну суміш безперевно перемішують і далі залишають на горизонтальній поверхні без змішування на 1 хвилину. У боковому світлі на чорному фоні визначають зразки, де у деяких визначається чітка аглютинація і проводять визначення ристоміцин-кофакторної активності фВ у відсотках за таблицями [14].

У всіх хворих визначали кількість циркулюючих ендотеліальних клітин в плазмі крові за методикою Hladovec J., Петрищева та співавторів в модифікації Сивак В.В. і співавторів [15] у нашій модифікації (патент № 25012 від 25.07. 2007 року: «Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові»). Виділення ендотеліоцитів проводили разом з тромбоцитами шляхом осадження не аденозинфосфатом, а адреналіном, що здешевлює метод в декілька разів. Визначення лабораторних показників проводилося в сертифікованій клінічній лабораторії 5 пологового будинку міста Києва.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica v. 14.0.0.1 (TIBCO Software Inc., США), для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро-Уілка (W). При негаусівському розподілі показники було представлено у вигляді медіани (Me), верхнього та нижнього квартилів. У разі нормального розподілу показники було представлено у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення (M±SD). Порівняння центральних тенденцій для двох незележних вибірок здійснювали за допомогою критерію Вілкоксона. Множинні порівняння для трьох вибірок здійснювали на основі рангового однофакторного аналізу Крускала-Уолліса (за критерієм Данна) з поправкою Банферонi. Кореляційний аналіз між показниками ПГ і ЕФ проводили за допомогою визначення коефіцієнту коефіцієнту Спірмена. Відмінності вважали значущими при значеннях $p<0,05$.

Виклад основного матеріалу. Показники ендотеліальної функції за даними проби Целермайера-Соренсена, визначення фактору Вілебранда, циркулюючих ендотеліоцитів плазми крові серед пацієнтів дослідних груп і осіб контрольної групи представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Показники ендотеліальної функції серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця і COVID-19 M±SD

Показники M±SD	Групи обстежених			
	Контроль n=30	**1 г. – ІХС n=79**	**2 г. ІХС+ COVID-19 n=127**	**3 г. COVID-19 n=180**
ЕЗВД%	12,50±1,42	5,26±1,74*	4,73±1,81*©	9,41±3,62*®
ЕНВД%	24,83±5,21	17,8±5,41*	13,2±3,27*©	19,25±6,49
фВ%	81,3±22,3	157±69*#	201±51*©	163±84*
ЦЕ, x10⁴/л	3,5±2,9	10,0±5,8*#	14,1±5,1*	12,4±3,7*

Примітка: тут і в табл. 2 * P < 0,05 щодо контрольної групи. # P < 0,05 при порівнянні 1–2 груп. ® P < 0,05 при порівнянні 1 і 3 груп. © P < 0,05 при порівнянні 2 і 3 груп.

Примітка: p – достовірність відмінності показників, визначена за непараметричним критерієм Mann-Whitney.

Всі пацієнти, загалом, демонстрували зниження загальної судинної реактивностіі (за показниками ЕЗВД та ЕНВД) і послаблення ендотеліальної функції (за гуморальними показниками фВ та ЦЕ). Водночас виявлені нами зміни були найвираженішими при поєднанні ІХС та COVID-19 за показниками фВ, ЕЗВД та ЕНВД.

Тромбіновий час був зниженим у всіх хворих і найменшим в 1 групі. Протромбіновий час, АЧТЧ, фібриноген та РФМК були збільшеними у всіх групах і найбільшими в 2 групі. Хагеман-залежний фібриноліз був збільшеним у всіх пацієнтів і найдовшим був у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Антитромбін ІІІ був зниженим у всіх групах і найменшим виявився в 2 групі. Протеїн С був знижений тільки в пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19, в 1 і 3 групах його значення не відрізнялось від контролю.

У групі пацієнтів з ІХС у поєднанні з COVID-19 виявлено незначні прямі кореляційні зв'язки між параметрами, що характеризують ендотеліальну функцію ЕЗВД та МНВ (r=0,22; p<0,05), а також ЕНВД і МНВ (r=0,23; p<0,05), РФМК та ЕНВД (r=0,21; p<0,05), ТЧ і ЕЗВД (r=0,22; p<0,05).

Серед хворих на ІХС без COVID-19 відмічено незначний зворотний взаємозв'язок показників фактор Вілебранда і АЧТЧ (r=-0,23; p<0,05), ЦЕК і АЧТЧ (r=-0,22; p<0,05). Прямий зв'язок виявлено між циркулюючими ендотеліоцитами крові та протеїном С (r=0,32; p<0,05), фактором Віллебранда і протеїном С (r=0,24; p<0,05). Зворотній зв'язок відмічено між РФМК і МНВ (r=-0,25; p<0,05).

Серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 (без ознак ІХС) відмічено прямий зв'язок анти-

Таблиця 2

Показники функціонального стану плазмового гемостазу за даними лазерної агрегатометрії пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і COVID-19 (M±SD)

Показники M±SD	Групи обстежених			
	Контроль n=30	**1 г. – ІХС n=79**	**2 г. ІХС + COVID-19 n=127**	**3 г. COVID-19 n=180**
ТЧ, с	15,7±3,0	11,4±1,6*	12,9±2,6*	14,0±2,8®
ПТЧ, с	11,4±2,1	13,9±2,2*	14,6±2,0*	13,1±2,5*
АЧТЧ, с	30,4±4,1	31,1±5,8	37,4±6,2*	35,4±7,7*
МНО, у.о.	1,10±0,20	1,28±0,30	1,19±0,26	1,19±0,30
РФМК, mg/100ml	4,00±1,61	10,1±2,7*#	14,7±4,4*	11,5±5,2*
ХІІ-а залежний фібриноліз, хв	10,1±2,6	31,0±4,8*#	38,8±5,5*	31,4±9,9*
Фібриноген, г/л	3,33±0,52	3,77±0,55	5,04±1,23*©	4,78±1,01*
Протеїн С%	99±12	104±23#	83±21*©	113±44
Антитромбін ІІІ, %	94,0±11,0	78,9±5,5*	69,3±10,3*©	88,7±11,8

Примітка: тут і в табл. 1 * P < 0,05 щодо контрольної групи. # P < 0,05 при порівнянні 1–2 груп. ® P < 0,05 при порівнянні 1 і 3 груп. © P < 0,05 при порівнянні 2 і 3 груп.

Примітка: p – достовірність відмінності показників, визначена за непараметричним критерієм Mann-Whitney.

тромбіну III з ЕЗВД, (r=0,20; p<0,05), а також з ЕНВД (r=0,25; p<0,001). Прослідковується прямий зв'язок між протеїном С і ЕЗВД (r=0,21; p<0,05). Виявлено зворотній зв'язок між фактором Віллебранда і антитромбіном III (r=-0,20; p<0,05). Відмічено зворотній зв'язок між ЕЗВД і АЧТЧ (r=-0,20; p<0,05), а також зворотній між ЕЗДВ і фібриногеном (r=-0,20; p<0,05) та XII-а залежним фібринолізом (r=-0,20; p<0,05). Відмічено слабкий зворотній зв'язок між ЕНВЗ та ПТЧ (r=-0,21; p<0,05), РФМК (r=-0,20; p<0,05), XII-а залежним фібринолізом (r=-0,20; p<0,05).

У контрольній групі не виявлено достовірних кореляційних звязків між показниками плазмового гемостазу і ендотеліальної функції.

Незважаючи на відомий негативний вплив COVID-19 у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [13–15], нині є нагальна потреба у доповненні уявлень про патофізіологію ураження плазмового гемостазу при інфікуванні SARS-CoV-2, зокрема вивченням змін та взаємозв'язків структурно-функціонального стану активності системи гемостазу та ендотеліальної функції у хворих з супутньою ІХС.

При COVID-19 відзначається підвищення активності та/або вмісту прокоагулянтних білків, таких як фактор VIII і фактор Віллебранда, змінюється активність природних антикоагулянтів [15]. Виражені прокоагулянтні зміни спостерігаються у пацієнтів у гострому періоді захворювання, проте вони можуть зберігатися і після одужання, що вимагає антитромботичної профілактики [16]. Значна частина досліджень присвячена особливостям коагуляційного гемостазу, проте великий інтерес становить також стан ендотеліоцитів, які є не менш значущими учасниками гемостатичних реакцій, ніж плазмові фактори згортання крові у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

У доступних нам вітчизняних та зарубіжних публікаціях не було знайдено праць, які висвітлювали б взаємозв'язки показників плазмового гемостазу і ендотеліальної функції у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Непошкоджений ендотелій підтримує свою антитромбогенність, виділяючи глікокалікс та білок антитромбін. Пошкоджені ендотеліальні клітини змінюють свої властивості на прокоагулянтні внаслідок порушення глікокаліксу та втрати антикоагулянтних білків [16]. Активований прокоагулянтними чинниками запальний процес в ендотелії значно підвищує активність фВ, який починає виділятися із тіл Вейбеля – Палада, розташованих в ендотеліальних клітинах. фВ – глікопротеїн, який створює так звані містки між тромбоцитами та судинною стінкою і здатний активувати тромбоцити, що призводить до їх агрегації. Також він є носієм VIII фактора згортання крові і, як наслідок, сприяє згортанню крові, регулює ангіогенез та проникність судин [18, 19, 20]. фВ за нормальних умов розщеплюється протеазою ADAMTS13, але при тяжких запальних станах чи системній вірусній інфекції виникає її дефіцит, що призводить до підвищеного рівня vWF [21]. Також прискорюється виділення антигену фВ і фактора VIII, що посилює протромботичні процеси [22]. Окрім того, пошкоджений ендотеліальний шар клітин знижує експресію інших антикоагулянтів, таких як протеїн С та інгібітор тканинного фактора, що, в свою чергу, ще більше посилює прокоагулянтний ефект [23, 24]. При порушеній функції ендотеліальних клітин вони починають секретувати у підвищеній кількості PAI, який обмежує фібриноліз та знижує виділення tPA [24]. t-PA запобігає зв'язуванню тромбоцитів та знижує ініціацію каскаду згортання крові [24]. Внаслідок цього профібринолітичні функції ендотелію переходять в антифібринолітичні [24]. Коагулопатії та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові часто відмічають у тяжкохворих пацієнтів із SARS-CoV-2. При цьому має місце підвищення рівня D-димеру – продукту розпаду фібрину та фібриногену, що свідчить про те, що суттю коагулопатій при COVID-19 є підвищене утворення фібрину. При COVID-19 подовження протромбінового та активованого часткового тромбопластинового часу, зниження антитромбіну та тромбоцитів виявляють значно рідше порівняно з коагулопатіями, які відмічають при сепсисі та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [17].

Згідно даних Гончарь та співавт. [25] відмічено позитивну пробу з реактивною гіперемією за методом Целермаера у хворих з перенесеним COVID-19, цікавим фактом було отримання гірших результатів при поєднанні гіпертонічної хвороби з COVID-19, це відповідало нашим даним. За Pasquale Ambrosino et. al [26] була виявлена ЕД у хворих на COVID-19, при постковідному синдромі, яка зберігалась 2 місяці. За даними Gozhenko, A.I. та ін [27] відмічається збільшення ЦЕК у хворих на COVID-19, що є проявом ендотеліальної дисфункції і зберігається до 2–3 місяців, що відповідає нашим даним.

Причиною загострення ІХС у поєднанні з COVID-19 є виразка атеросклеротичної бляшки з оголенням колагенових волокон і подальшою адгезією та агрегацією на них тромбоцитів. Це призводить до утворення тромбів в артеріях

серця і вивільнення тромбоксану А2 з тромбоцитів у кров, що викликає спазм коронарних артерій і зменшення або припинення кровотоку в них. При пошкодженні ендотелію одночасно з тромбоцитарним гемостазом активується плазмовий гемостаз. У хворих на ІХС відзначаються значні порушення в системі плазмового гемостазу, а також погіршується ендотеліальна функція, які наростають у міру прогресування захворювання. Відзначаються ознаки гіперкоагуляції крові: вкорочення активованого часткового тромбопластинового часу, підвищення вмісту фібриногену, факторів VII, VIII, XIII, поява в кровотоці фібрин-мономерних комплексів і продуктів деградації фібриногену/фібрину, зниження антикоагулянтної активності, пригнічення фібринолізу; прогресує ендотеліальна дисфункція: відмічається підвищення концентрації фактору Віллебранда, циркулюючих ендотеліальних клітин плазми крові, а також зменшуються показники ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації [16, 25–27].

На даний момент немає обгрунтованих даних, які б чітко пояснили механізм взаємозвязку ендотеліальної дисфункції та плазмового гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Також наявні дані дають нам нові уявлення про вплив SARS-CoV-2 на структурні та функціональні аспекти плазмового гемостазу [21–27], це ставить додаткові питання щодо змін у розвитку ендотеліальної дисфункції, та їх комплексної оцінки при лікуванні пацієнтів з COVID-19, у тому числі з ІХС.

Ці питання можуть бути, принаймні, частково, вирішені завдяки використанню інноваційних технологій, зокрема показників плазмового гемостазу, визначення циркулюючих ендотелвальних клітин, фактору Віллебранда, проби з реактивною гіперемією для оцінки функціонального стану ендотелію.

Висновки:

1. У хворих на ІХС із супутнім COVID-19 спостерігався широкий спектр порушень функціонального стану плазмового гемостазу, зокрема підвищення рівня РФМК, XII-а залежного фібринолізу, а також зниження Протеїну С і антитромбіну III.

2. Профіль ІХС у поєднанні з COVID-19, на відміну від «ізольованого» перебігу обох станів, характеризувався зниженням судинної реактивності за даними проби Целермайера.

3. Пацієнти з хронічною ІХС, зокрема при її поєднанні з COVID-19, демонстрували ознаки ендотеліальної дисфункції за даними гуморальних маркерів: фактору Віллебранда і циркулюючих ендотеліоцитів плазми крові.

4. Серед хворих на ІХС з COVID-19 міжнародне нормалізоване відношення має прямий зв'язок із показниками ендотеліальної функції. Ендотелійзалежна вазодилатація мала прямий зв'язок з тромбіновим часом. Ендотелійнезалежна вазодилатація мала прямий вплив на РФМК. В контрольній групі не відмічено достовірних звязків між показникам ЕФ і ПГ.

5. Найбільший вплив плазмовий гемостаз здійснював на ендотеліальну функцію в групі хворих на COVID-19 без ІХС.

Список літератури:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. N Engl J Med. 2020, 382(8), 727–33. Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. (дата звернення: 29.11.2024).
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med. 2020, 383(2), 120–128. N Engl J Med doi: 10.1056/NEJMoa2015432. (дата звернення: 29.11.2024).
3. Thompson B. T., Chambers R. C., Liu K. D. Acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2017; 2017
4. Aug 10;377(6), 562–572. doi: 10.1056/NEJMra1608077. (дата звернення: 29.11.2024).
5. Zaim S., Chong J. H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8), 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618 (дата звернення: 29.11.2024).
6. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemostas. 2020; 120 (12): 1642–53. Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany DOI: 10.1055/s-0040-1718532 (дата звернення: 29.11.2024).
7. Katneni U. K., Alexaki A., Hunt R. C., Schiller T. coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: A microvascular focus. Thromb Haemostas. 2020; 120(12), 1668–79. Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany. DOI: 10.1055/s-0040-1715841 (дата звернення: 29.11.2024).
8. 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), 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. (дата звернення: 29.11.2024).
9. Mohammad Sayyadi, Saeed Hassani, Mahmood Shams, Akbar Dorgalaleh. Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement. Annals of Hematology (2023). 102, 1307–1322. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05234-1 (дата звернення: 29.11.2024).

10. Anna Kalinskaya et al.Targeted Blood Plasma Proteomics and Hemostasis Assessment of Post COVID-19 Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, *24*, 6523. State University of Medicine and Dentistry, 127473 M., R. https://doi.org/10.3390/ijms24076523 (дата звернення: 29.11.2024).
11. Shari R. Waldstein, Willem J. Kop, Edward C. Suarez, William R. Lovallo, Leslie I. Katzel. Handbook of Cardiovascular Behavioral Medicine. Reference work © 2022 Hemostasis and Endothelial FunctionFirst Online: 15 October 2022. pp 861–890. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6 (дата звернення: 29.11.2024).
12. Золотухіна Ю. О. Фібринолітична активність крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. WWW.UMJ.COM.UA | УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 6 (128), Т. 2 – XI/XII 2018 DOI 10.32471/umj.1680-3051.128.134557] (дата звернення: 29.11.2024).
13. Баркаган З.С., Момот А.П. – М. Вид. "Ньюдіамед"., 2008, 292 стор., ISBN: 978-5-88107-069-4 (дата звернення: 29.11.2024).
14. Celermajer D.S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.// Lancet. 1992. vol. 340. P. 1111–1115. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F (дата звернення: 29.11.2024).
15. Полівода С. М. та ін. Метод визначення фактору Віллебранда. Patent No. 99094907 (Ukraine) 35204 A IPC 6 G0133/00. Bulletin No. 2. 4 p. (дата звернення: 29.11.2024).
16. Сівак В. В. та ін. Метод визначення вільно циркулюючих ендотеліальних клітин у крові. Patent No. 25012 of July 25, 2007 u 2007 02080 (Ukraine) 25012 U IPC G01N33/55. – Bulletin No. 11. 2 p. (дата звернення: 29.11.2024).
17. Краснова А. А., Ігнатко Я. Я., Дербак М. А., Рішко О. А. Особливості перебігу хронічної ішемічної хвороби серця в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури). Проблеми клінічної педіатрії, 4 (58) 2022. С. 6–11. DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.6-11 (дата звернення: 29.11.2024).
18. Iba T., Levy J. H., Levi M., Thachil J. (2020) Coagulopathy in COVID-19. J. Thromb. Haemost., 18(9): 2103–2109. Department of Emergency and Disaster Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. doi.org/10.1111/jth.14975. (дата звернення: 29.11.2024).
19. Атаман, О.В. (2018) Патофізіологія. У 2 т. Нова книга, Вінниця (nk.in.ua/pdf/1621.pdf). (Укр.). (дата звернення: 29.11.2024).
20. Amraei R., Rahimi N. (2020) COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. Cells, 9(7): 1652. Department of Pathology, School of Medicine, Boston University Medical Campus, Boston, MA 02118, USA Authors to whom correspondence should be addressed. doi.org/10.3390/cells9071652. (дата звернення: 29.11.2024).
21. Grobler C., Maphumulo S.C., Grobbelaar L.M. et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. Int. J. Mol. Sci., 2020. 21(14), 5168. doi.org/10.3390/ijms21145168. (дата звернення: 29.11.2024).
22. Del Turco S., Vianello A., Ragusa R. et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? Thromb. Res., 196: 143–151. Institute of Clinical Physiology, CNR, San Cataldo Research Area, Via Moruzzi, 2020. 1, 56124 Pisa, Italy. doi.org/10.1016/j. thromres.2020.08.039. (дата звернення: 29.11.2024).
23. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Critical Care, 2020. 24(353), 1–8. Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy, Saint-Louis Teaching Hospital, Paris University, Paris, France. doi.org/10.1186/s13054- 020-03062-7. (дата звернення: 29.11.2024).
24. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin. Rheumatol, 2020. 39, 2529–2543. Published online: 11 July 2020 # International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2020 doi.org/10.1007/ s10067-020-05275-1. (дата звернення: 29.11.2024).
25. Page A. V., Liles W. C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence, 2013. 4(6), 507–516. doi.org/10.4161/viru.24530 (дата звернення: 29.11.2024).
26. Гончар О., Ащеулова Т. Асоціації артеріальної гіпертензії з клініко-інструментальними характеристиками в українській когорті госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Український науковий медичний молодіжний журнал, 2024, Випуск 1 (144). http://mmj.nmuofficial.com https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.9-1727. (дата звернення: 29.11.2024).
27. Pasquale Ambrosino, Ilenia Calcaterra, Antonio Molino, Pasquale Moretta, Roberta Lupoli, Giorgio Alfredo Spedicato, Antimo Papa, Andrea Motta, Mauro Maniscalco and Matteo Nicola Dario Di Minno. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines* 2021, *9*, 957. Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, 27100 Pavia, Italy. https://doi.org/10.3390/biomedicines9080957 (дата звернення: 29.11.2024).
28. Гоженко Г. С., Кузнецова О. Е., Павлега В. Ю., Ільїна-Стогнієнко, Руснак С. В., В. Жуков. Ендотеліальна дисфункція у хворих що перехворіли на COVID-19. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(5):429–442. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.034 (дата звернення: 29.11.2024).

References:

1. Zhu, N, Zhang, D, Wang, W, et al. (2019). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N Engl J Med. 2020; 382(8): 727–33. Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. [in English].
2. Ackermann, M, Verleden, S. E., Kuehnel, M., et al. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med. 383(2): 120–128. N Engl J Med doi: 10.1056/NEJMoa2015432. [in English].
3. Thompson, B. T., Chambers, R. C., Liu, K. D. (2017). Acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):562–572. doi: 10.1056/NEJMra1608077. [in English].

4. Zaim, S, Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., Harky, A. (2020). COVID-19 and multi-organ response. Curr Probl Cardiol. 45(8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618 [in English].
5. Schulman, S, Hu, Y, Konstantinides, S. (2020) Venous thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemostas. 120 (12): 1642-53. Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany. DOI: 10.1055/s-0040-1718532 [in English].
6. Katneni, U. K., Alexaki, A., Hunt, R. C., Schiller, T. (2020) coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: A microvascular focus. Thromb Haemostas. 120(12): 1668–79. Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany. DOI: 10.1055/s-0040-1715841[in English].
7. Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C., Ross, R., Frydas, I., Kritas, S. (2020). 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. 34(2), 327–331. Postgraduate Medical School, University of Chieti-Pescara, Chieti 66013, Chieti, Italy doi: 10.23812/CONTI-E. [in English].
8. Mohammad Sayyadi, Saeed Hassani, Mahmood Shams, Akbar Dorgalaleh. (2023). Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement. Annals of Hematology 102, 1307–1322. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05234-1 [in English].
9. Kalinskaya, A. et al. (2023). Targeted Blood Plasma Proteomics and Hemostasis Assessment of Post COVID-19 Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 6523. State University of Medicine and Dentistry, 127473 M. https://doi.org/10.3390/ijms24076523 [in English].
10. Shari, R. Waldstein, Willem J. Kop, Edward C. Suarez, William R. Lovallo, Leslie I. Katzel. (2022). Handbook of Cardiovascular Behavioral Medicine. Reference work © 2022 Hemostasis and Endothelial FunctionFirst Online: 15 October. pp 861–890. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85960-6 [in English].
11. Zolotukhina, Y. O. (2018). Fibrinolytic activity of blood in patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus. UKR. MED. CHASOPIS, 6 (128), VOL. 2 – XI/XII. C1–3. DOI 10.32471/umj.1680-3051.128.134557] [in Ukrainian].
12. Barkagan, Z. S., Momot, A. P. (2008). Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. Newdiamed, M, 292 pp. ISBN: 978-5-88107-069-4. [in Ukrainian].
13. Celermajer, D. S. et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. vol.340. P.1111–1115. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F [in English].
14. Polivoda, S. M. et al. Method for determining the von Willebrand factor. Patent No. 99094907 (Ukraine) 35204 A IPC 6 G0133/00. Bulletin No. 2. 4 p. [in Ukrainian].
15. Sivak, V. V. et al. (2007). Method for determination of freely circulating endothelial cells in the blood. Patent No. 25012 of July 25, 2007 u 02080 (Ukraine) 25012 U IPC G01N33/55. – Bulletin No. 11. – 2 p. [in Ukrainian].
16. Krasnova, A. A. (2022). Impact of COVID-19 on the course of chronic ischemic heart disease. December 9, 1126. UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL Link: (www.umj.com.ua/en) [in Ukrainian].
17. Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. J. Thromb. Haemost., 18(9), 2103–2109. Department of Emergency and Disaster Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. doi.org/10.1111/jth.14975. [in English].
18. Ataman, O. V. (2018). Pathophysiology. In 2 vol. New book, Vinnytsia (nk.in.ua/pdf/1621.pdf). [in Ukrainian].
19. Amraei, R., Rahimi, N. (2020). COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. Cells, 9(7): 1652. Department of Pathology, School of Medicine, Boston University Medical Campus, Boston, MA 02118, USA Authors to whom correspondence should be addressed. doi.org/10.3390/cells9071652. [in English].
20. Grobler, C., Maphumulo, S. C., Grobbelaar, L. M. et al. (2020). Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. Int. J. Mol. Sci., 21(14): 5168. doi.org/10.3390/ijms21145168. [in English].
21. Del Turco, S., Vianello, A., Ragusa, R. et al. (2020). COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? Thromb. Res., 196: 143–151. Institute of Clinical Physiology, CNR, San Cataldo Research Area, Via Moruzzi, 1, 56124 Pisa, Italy. doi.org/10.1016/j. thromres.2020.08.039. [in English].
22. Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., Zafrani, L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Critical Care, 24(353): 1–8. Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy, Saint-Louis Teaching Hospital, Paris University, Paris, France. doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7. [in English].
23. Ahmed, S., Zimba, O., Gasparyan, A. Y. (2020). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin. Rheumatol, 39: 2529–2543. Received: 12 June 2020 / Revised: 26 June 2020 / Accepted: 30 June 2020 / Published online: 11 July 2020 doi.org/10.1007/ s10067-020-05275-1. [in English].
24. Page, A. V., Liles, W. C. (2013). Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence, 4(6), 507–516. Division of Infectious Diseases; Sandra A. Rotman Laboratory for Global Health; Mount Sinai Hospital-University Health Network; Toronto, ON Canada; doi.org/10.4161/viru.24530 [in English].
25. Gonchar, O., Ascheulova, T. (2024). Associations of hypertension with clinical and instrumental characteristics in a Ukrainian cohort of hospitalized patients with COVID-19. *Ukrainian scientific medical youth journal*, Issue 1 (144). http://mmj.nmuofficial.com https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.9-1727. [in Ukrainian].
26. Pasquale Ambrosino, Ilenia Calcaterra, Antonio Molino, Pasquale Moretta, Roberta Lupoli, Giorgio Alfredo Spedicato, Antimo Papa, Andrea Motta, Mauro Maniscalco and Matteo Nicola Dario Di Minno. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. Biomedicines 2021, 9, 957. https://doi.org/10.3390/biomedicines9080957 [in English].
27. Gozhenko, A. I., Kuznetsova, H. S., Pavlega, O. E., Ilyina-Stognienko, V. Yu., Rusnak, S.V., Zukow, W. (2022). Endothelial dysfunction in patients after COVID-19. *Journal of Education, Health and Sport*. 12(5):429-442. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.034 [in Ukrainian].