



## Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдалённом периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Бондарь С. А., Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Михайлова А. А., Каронова Т. Л., Конради А. О.

**Цель.** Оценить эндотелиальную функцию и артериальную жесткость в динамике в долгосрочном периоде у пациентов после госпитализации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и сравнить их с группой контроля.

**Материал и методы.** Пятьдесят три пациента старше 18 лет, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 в июне – августе 2021г, обследовали на двух визитах: первый – через 10-16 мес., второй – через 14-23 мес. после выписки из стационара. Группа контроля – 53 пациента эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ популяционной выборки Санкт-Петербурга, не болевших COVID-19, подобранные по полу, статусу курения, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Эндотелиальная функция оценивалась по уровням молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и фактора фон Виллебранда (vWF) в плазме и по индексу реактивной гиперемии (InRHI) на приборе EndoPAT 2000. На устройстве SphygmoCor определяли скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (кФСПВ), на устройстве VaSera – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

**Результаты.** Распространенность наличия нарушений сосудодвигательной функции эндотелия на первом и втором визитах в активной группе значимо не различалась: InRHI ≤0,51 – 21% и 21%, кФСПВ >10 м/с – 17% и 14%, а СЛСИ >9 – 28% и 34%, соответственно. Уровень VCAM-1 плазмы был значимо выше при госпитализации, чем на первом и втором визитах, различий между визитами получено не было. Показатели vWF, InRHI, кФСПВ, СЛСИ, ЛПИ на первом и втором визитах значимо не отличались. Пациенты после COVID-19 отличались от контрольной группы только значимо более высоким уровнем ЛПИ на втором визите. По результатам ковариационного анализа COVID-19 ассоциирован с увеличением СЛСИ на первом визите, а также с повышением ЛПИ на обоих визитах.

**Заключение.** У пациентов после перенесенной COVID-19, потребовавшей госпитализации, при наблюдении в течение 1,5-2 лет наблюдается снижение плазменного показателя эндотелиальной дисфункции VCAM-1. Отсутствует динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости на промежутке времени от 10-16 мес. до 14-23 мес. после госпитализации с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, эндотелий, артериальная жесткость, VCAM-1, фактор фон Виллебранда.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бондарь С. А.\* – м.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-6815-8328, Ротарь О. П. – д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, зав. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ

"Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Могучая Е. В. – н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Бояринова М. А. – н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Колесова Е. П. – к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Васильева Е. Ю. – к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Михайлова А. А. – м.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0001-6066-3525, Каронова Т. Л. – д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, зав. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-1547-0123, Конради А. О. – д.м.н., профессор, аспирант РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
bondar\_sa@almazovcentre.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, кФСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019), InRHI – логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association), PAT – периферическая артериальная тонометрия (peripheral arterial tonometry), VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1), vWF – фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

**Рукопись получена** 20.02.2024

**Рецензия получена** 17.04.2024

**Принята к публикации** 26.04.2024



**Для цитирования:** Бондарь С. А., Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Михайлова А. А., Каронова Т. Л., Конради А. О. Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдалённом периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5803. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5803. EDN YEEWYT

## Arterial stiffness and endothelial function in the long-term period after a coronavirus disease 2019

Bondar S. A., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Mikhailova A. A., Karonova T. L., Konradi A. O.

**Aim.** To assess endothelial function and arterial stiffness over time in patients after hospitalization with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and compare them with a control group.

**Material and methods.** A total of 53 patients over 18 years of age were hospitalized for COVID-19 in June — August 2021 was examined at two visits: the first — 10-16 months, the second — 14-23 months after discharge from the hospital. Control group included 53 patients from the ESSE-RF epidemiological study of a St. Petersburg population who did not have COVID-19, selected by sex, status of smoking, hypertension and type 2 diabetes. Endothelial function was assessed by the levels of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and von Willebrand factor (vWF) in plasma and the reactive hyperemia index (InRHI) on the EndoPAT 2000 system. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was determined using the SphygmoCor device, while cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) — using the VaSera device.

**Results.** The prevalence of endothelial vasomotor function disorders at the first and second visits in the active group did not differ significantly as follows: InRHI  $\leq 0,51$  — 21% and 21%, cfPWV  $> 10$  m/s — 17% and 14%, and SLSI  $> 9$  — 28% and 34%, respectively. Plasma VCAM-1 levels were significantly higher during hospitalization than at the first and second visits — no differences were found between visits. The levels of InRHI, vWF, cfPWV, CAVI, ABI at the first and second visits did not differ significantly. Post-COVID-19 patients differed from the control group only by a significantly higher ABI level at the second visit. According to the analysis of covariance, COVID-19 is associated with a CAVI increase at the first visit, as well as with an increase in ABI at both visits.

**Conclusion.** The 1.5-2-year follow-up of patients after COVID-19, which required hospitalization, showed a decrease in the plasma endothelial dysfunction parameter VCAM-1. There is no changes in endothelial function and arterial stiffness over a period of time from 10-16 months to 14-23 months after hospitalization with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, endothelium, arterial stiffness, VCAM-1, von Willebrand factor.

**Relationships and activities.** The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Bondar S. A.\* ORCID: 0000-0002-6815-8328, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Mikhailova A. A. ORCID: 0000-0001-6066-3525, Karonova T. L. ORCID: 0000-0002-1547-0123, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

\*Corresponding author:  
bondar\_sa@almazovcentre.ru

**Received:** 20.02.2024 **Revision Received:** 17.04.2024 **Accepted:** 26.04.2024

**For citation:** Bondar S. A., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Mikhailova A. A., Karonova T. L., Konradi A. O. Arterial stiffness and endothelial function in the long-term period after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5803. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5803. EDN YEEWYT

### Ключевые моменты

- После госпитализации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у пациентов отсутствует динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости на промежутке времени от 10-16 мес. до 14-23 мес. после инфекции, что может быть следствием обратимости этих изменений, особенно, учитывая снижение VCAM-1 после острой фазы заболевания. Однако для окончательных выводов может потребоваться больший период наблюдения.
- COVID-19 ассоциирован: 1) с повышением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса через 10-16 мес., но эта ассоциация исчезает через 14-23 мес., 2) с повышением лодыжечно-плечевого индекса даже после коррекции на возраст и артериальное давление.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) обычно проявляется симптомами и признаками респираторной инфекции, однако известно о множе-

### Key messages

- After hospitalization with a coronavirus disease 2019 (COVID-19), patients show no changes in endothelial function and arterial stiffness over a period of time from 10-16 months to 14-23 months after infection, which may be a consequence of the reversibility of these changes, especially given the VCAM-1 decrease after the acute disease phase. However, final conclusions may require a longer follow-up period.
- COVID-19 is associated with an increase in the cardio-ankle vascular index after 10-16 months, but this association disappears after 14-23 months, as well as with an increase in the ankle-brachial index even after adjustment for age and blood pressure.

стве сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания, в основе которых лежит диффузное эндотелиальное повреждение, возникающее за счет прямого и иммуноопосредованного действия вируса SARS-CoV-2 и являющееся ключевым механизмом патогенеза COVID-19 [1-3].

Эндотелий также регулирует миграцию лейкоцитов во внесосудистое пространство. В этом процессе участвуют экспрессирующиеся на эндотелиальных клетках молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1 — VCAM-1), уровни которых повышаются у пациентов с COVID-19, меняются во время прогрессирования и регресса заболевания и могут быть показателем дисфункции эндотелия [4-7]. Эндотелиальные клетки высвобождают протромботические медиаторы, один из которых — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor — vWF). vWF является как маркером сосудистого воспаления, так и прогностическим маркером эндотелиальной дисфункции [8].

При нарушенной функции эндотелия снижается продукция им вазодилатирующих факторов, в т.ч. оксида азота, что отражено в общепринятом определении эндотелиальной дисфункции как состояния, которое охватывает сниженную выработку/доступность оксида азота и/или дисбаланс в относительном вкладе факторов сосудистой релаксации и сокращения [9].

Эндотелиальная дисфункция — это начальная фаза сосудистого воспаления, которое, в свою очередь, может приводить к повышению артериальной жесткости [10]. "Золотым стандартом" неинвазивного измерения эластических свойств артерий в клинической практике является определение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (кФСПВ) [11]. Помимо кФСПВ для оценки артериальной жесткости используется сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ). Однако в отношении СЛСИ в отличие от кФСПВ существует меньше исследований о его связи с будущими сердечно-сосудистыми событиями [12].

В нескольких небольших исследованиях сообщалось об эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости после COVID-19, однако период наблюдения ограничивался одним годом после заболевания [13-15]. Долгосрочные эффекты COVID-19 на сосудистую функцию и их обратимость остаются неизвестными. Целью текущего исследования было оценить эндотелиальную функцию и артериальную жесткость в динамике в долгосрочном периоде у пациентов после госпитализации с COVID-19 и сравнить их с группой контроля.

## Материал и методы

В двунаправленное когортное исследование было включено 53 пациента старше 18 лет, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения (согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19) в июне-августе 2021г (диагноз подтвержден тестом

полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2)<sup>1</sup>. Обследование пациентов проводилось на двух визитах: первый визит — через 10-16 мес. после COVID-19, второй визит — через 4-7 мес. после первого.

Главными критериями невключения были хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, фибрилляция предсердий на момент включения в исследование, перенесенные в предшествующие 6 мес. острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол ЛЭК № 06-22 от 14.06.2022). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для сравнения артериальной жесткости пациентов, госпитализированных с COVID-19, с артериальной жесткостью пациентов, не болевших COVID-19, была подобрана группа контроля по полу, статусу курения, наличию артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа — 53 пациента популяционной выборки Санкт-Петербурга из эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 2012-2013гг.

Для измерения массы тела использовали весы "ВЭМ-150-Масса-К" (Россия), роста — ростомер РМ-1 "Диакомс" (Россия). Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ=вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Артериальное давление (АД) измеряли дважды с интервалом 2 мин с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 5-мин отдыха пациента. Далее вычислялось среднее двух измерений.

**Эндотелиальная функция.** Для оценки эндотелиальной функции определяли уровни VCAM-1 и антитела vWF плазмы на первом и втором визитах. Образцы крови получали путем пункции кубитальной вены в вакуумные пробирки с ЭДТА для VCAM-1 и 3,2% цитрата натрия в качестве антикоагулянта для vWF. Пациентам, имевшим образцы крови, взятые во время госпитализации, определяли VCAM-1 и в этот период. Использовали иммуноферментный набор для количественного определения VCAM-1 человека (RayBiotech, Inc., ELH-VCAM1; диапазон: 0,3-60 нг/мл) и иммуноферментный набор для определения антитела vWF (Technozym, 5450201; диапазон: 0,025-1,50 Ед/мл).

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). [https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19.pdf](https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf).

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов при включении в исследование

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	29 (55)
Возраст, лет, Me (Q1;Q3)	60,0 (50,5;68,0)
Статус курения, n (%)	
Никогда не курил(а)	27 (51)
Бросил(а)	20 (38)
Курит	6 (11)
Степень тяжести течения COVID-19, n (%)	
Среднетяжелое	31 (59)
Тяжелое	22 (41)
Объем поражения легочной ткани по КТ, %, Me (Q1;Q3)	32 (20,5;40)
Степень поражения легочной ткани по КТ, n (%)	
1	16 (30)
2	28 (53)
3	7 (13)
4	2 (4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертензия	35 (66)
Сахарный диабет 2 типа	9 (17)
Ишемическая болезнь сердца	2 (4)
ОНМК/ТИА	2 (4)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1 (2)

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль.

Вазодилатирующая способность эндотелия на уровне микроциркуляторного русла оценивалась посредством периферической артериальной тонометрии (peripheral arterial tonometry — PAT). Метод основан на определении индекса реактивной гиперемии (reactive hyperaemia Index — RHI), рассчитываемого путем регистрации амплитуды пульса на пальце кисти в состоянии покоя и во время реактивной гиперемии, вызванной перекрытием кровотока на плечевой артерии с помощью манжеты. PAT проводилась прибором EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd, Израиль). Был рассчитан натурально преобразованный логарифм RHI (lnRHI), значение которого  $\leq 0,51$  определялось как патологическое согласно инструкции производителя прибора.

**Артериальная жесткость.** Устройство SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) использовалось для определения кФСПВ посредством аппланационной тонометрии [16]. Пульсовая волна регистрировалась последовательно на сонной и на бедренной артериях, при этом одновременно регистрировалась электрокардиограмма. кФСПВ вычислялась с учетом времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на электрокардиограмме. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась кФСПВ. За норму принимался показатель  $<10$  м/с согласно рекомендациям по оценке органов-мишеней у пациентов с АГ [17].

Устройство VaSera (Fukuda, Япония) применялось для измерения СЛСИ и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Манжеты размещались примерно на 2 см выше локтевой ямки и на 2 см выше медиальной лодыжки. Значение СЛСИ  $<8,0$  считается нормальным;  $<9,0$ , но  $\geq 8,0$  — пограничным;  $\geq 9,0$  — патологическим и соответствует предположительно значимому артериосклерозу. ЛПИ рассчитывалось как отношение систолического АД (САД) на лодыжке к САД на плече. Нормальным ЛПИ считается значение от 0,9 до 1,3, ЛПИ  $>1,3$  предполагает наличие не-

сжимаемых кальцинированных сосудов, ЛПИ  $<0,9$  — диагностический признак значимого атеросклероза артерий нижних конечностей [18]. Следует отметить, что ЛПИ не используется для оценки артериальной жесткости.

**Статистический анализ.** При нормальном распределении непрерывные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); при распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1;Q3). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Количественные переменные были проверены на

Таблица 2

## Терапия пациентов на разных этапах исследования

Класс препаратов	Стационар (n=53)	1 визит (n=53)	2 визит (n=44)	Значение p
иАПФ	18 (34)	11 (21)	13 (29)	0,02
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	13 (25)	16 (30)	15 (33)	0,20
Бета-блокаторы	14 (26)	12 (23)	13 (29)	0,61
Блокаторы кальциевых каналов	13 (25)	13 (25)	11 (24)	0,87
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	10 (19)	12 (23)	15 (33)	0,23
Статины	9 (17)	12 (23)	11 (24)	0,22

**Примечание:** данные представлены в виде n (%).

**Сокращение:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

## Инструментальное обследование и лабораторные показатели пациентов на первом и втором визитах

Показатель	1 визит (n=53)	2 визит (n=44)	Значение р
Ожирение, n (%)	18 (34)	12 (27)	0,25
САД, мм рт.ст., M±SD	133,4±20,0	125,5±15,7	0,005
ДАД, мм рт.ст., M±SD	82,9±12,3	76,3±11,2	0,001
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,4±1,1	5,5±1,2	0,72
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	1,4 (1,0;2,3)	1,8 (1,0;2,5)	0,82
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,2±1,0	3,2±0,9	0,34
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	1,3 (1,0;1,7)	1,3 (1,0;1,5)	0,44
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	92,5±15,8	84,6±17,3	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0;5,8)	5,6 (5,3;6,1)	0,51
VCAM-1, нг/мл, Me (Q1;Q3)	79,2 (37,0;121,1)	52,9 (27,4;87,1)	0,07
vWF, Ед/мл, Me (Q1;Q3)	1,2 (0,4;1,6)	1,1 (0,3;1,8)	0,63
LnRHI, Me (Q1;Q3)	0,7 (0,6;0,9) <sup>†</sup>	0,76 (0,6;1,0) <sup>§</sup>	0,48
кфСПВ, м/с, Me (Q1;Q3)	8 (6,9;9,4)	8,1 (7,4;9,3)	0,47
СЛСИ, Me (Q1;Q3)	8,0 (7,4;9,1)	8,3 (7,6;9,5)	0,09
ЛПИ, Me (Q1;Q3)	1,1 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,2)*	0,09

**Примечание:** выполнено \* — 40 пациентам по техническим причинам (частая экстрасистолия во время исследования) и из-за недавней ампутации пальца стопы вследствие осложнений СД у одного пациента, <sup>†</sup> — 50 пациентам и <sup>§</sup> — 41 пациенту по техническим причинам (анатомические особенности пациента, препятствующие плотному прилеганию датчика устройства).

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1), vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

соответствие нормальному распределению при помощи тестов Шапиро-Уилка.

Для определения различий в трех связанных выборках с дихотомическими переменными использовался тест Фридмана. Для сравнения непрерывных данных трех связанных выборок в зависимости от распределения — дисперсионный анализ повторных измерений или тест Фридмана. При сравнении непрерывных данных в трех независимых выборках, учитывая распределение, использовался дисперсионный анализ или критерий Краскела-Уоллиса. Линейные взаимосвязи между непрерывными переменными оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона, если хотя бы одна из двух переменных имела нормальное распределение, в противном случае применялся коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между непрерывной переменной и дихотомической переменной проверялись точечно-бисериальным коэффициентом корреляции.

Для выявления клинико-демографических и лабораторных предикторов повышения артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции выполнялся множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки возможных ассоциаций COVID-19 с артериальной жесткостью применялся ковариацион-

ный анализ. Значение  $p<0,05$  считалось статистически значимым. Все расчеты проводились с помощью программного обеспечения SPSS (SPSS Statistics, версия 23, США).

## Результаты

Первый визит 53 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 2021г, к врачу осуществлялся с апреля 2022г по ноябрь 2022г, второй — с ноября 2022г по апрель 2023г. На повторный визит явилось 44 пациента; причинами неявки были отказ пациентов от продолжения участия в исследовании (7 пациентов), что наблюдалось прежде всего у пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; отсутствие ответа при попытках связи с пациентом (1 пациент), а также невозможность явиться на визит (1 пациент).

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Соотношение по полу было практически равным. Медиана времени от начала симптомов до госпитализации составила 10 дней (8;12), продолжительности госпитализации — 14 дней (11;17). У более половины пациентов COVID-19 протекала в среднетяжелой форме. У большинства имелось поражение легочной ткани >25% по данным компьютерной томографии.

Таблица 4

**Множественный линейный регрессионный анализ для выявления предикторов повышения артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции**

Переменная	B	Стандартная ошибка	95% ДИ	t-критерий Стьюдента	p
<b>VCAM-1</b>					
Пол	19,755	13,577	-7,543;47,054	1,455	0,15
Возраст	1,239	0,614	0,004;2,473	2,018	0,049
Курение	-23,367	22,528	-68,662;21,929	-1,037	0,30
<b>кфСПВ</b>					
Возраст	0,076	0,020	0,035;0,116	3,787	<0,001
Курение	1,943	0,770	0,394;3,492	2,522	0,015
САД	0,045	0,011	0,023;0,067	4,037	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,335	0,578	0,173;2,496	2,311	0,025
<b>СЛСИ</b>					
Артериальная гипертензия	0,129	0,062	0,005;0,254	2,084	0,042
СКФ	-0,008	0,002	-0,012;-0,004	-4,484	<0,001
<b>LnRHI</b>					
Мужской пол	-0,145	0,061	-0,268;-0,022	-2,362	0,022

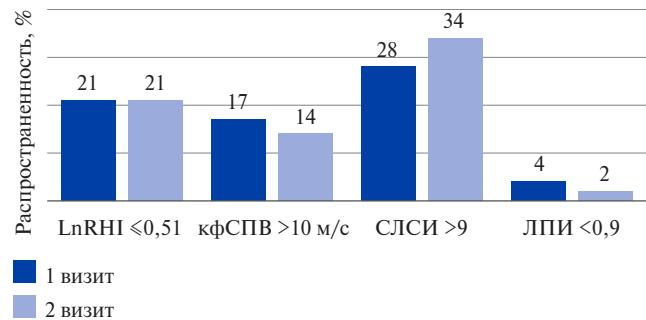
**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, САД —sistолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были АГ и СД 2 типа. После госпитализации с COVID-19 ни у кого из пациентов не были впервые диагностированы острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, однако у 4 пациентов впервые был диагностирован СД 2 типа.

При сравнении лекарственной терапии были выявлены различия только в приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при госпитализации и на первом визите ( $p=0,016$ ). Во время госпитализации и на втором визите ( $p=0,289$ ), а также на первом и втором визитах ( $p=0,25$ ) терапия не отличалась (табл. 2).

На первом визите в случае нецелевых значений АД осуществлялась коррекция антигипертензивной терапии. На втором визите отмечена положительная динамика как в отношении снижения САД, так и диастолического АД (табл. 3). У 31 пациента (58%) имелись нецелевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности на первом визите. Несмотря на рекомендации по коррекции гиполипидемической терапии, доля пациентов, принимающих статины, не изменилась (табл. 2), как и уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (табл. 3).

Тест Фридмана показал наличие различий в уровне СКФ ( $\chi^2=12,98$ ,  $df=2$ ,  $p=0,002$ ) во время госпитализации, на первом и втором визите. При *post hoc* анализе обнаружено, что СКФ была выше при госпитализации ( $101,3\pm13,2$  мл/мин/1,73 м $^2$ ), чем на первом ( $92,5\pm15,8$  мл/мин/1,73 м $^2$ ,  $p=0,001$ ) и втором ( $84,6\pm17,3$  мл/мин/1,73 м $^2$ ,  $p=0,001$ ) визитах, т.е.



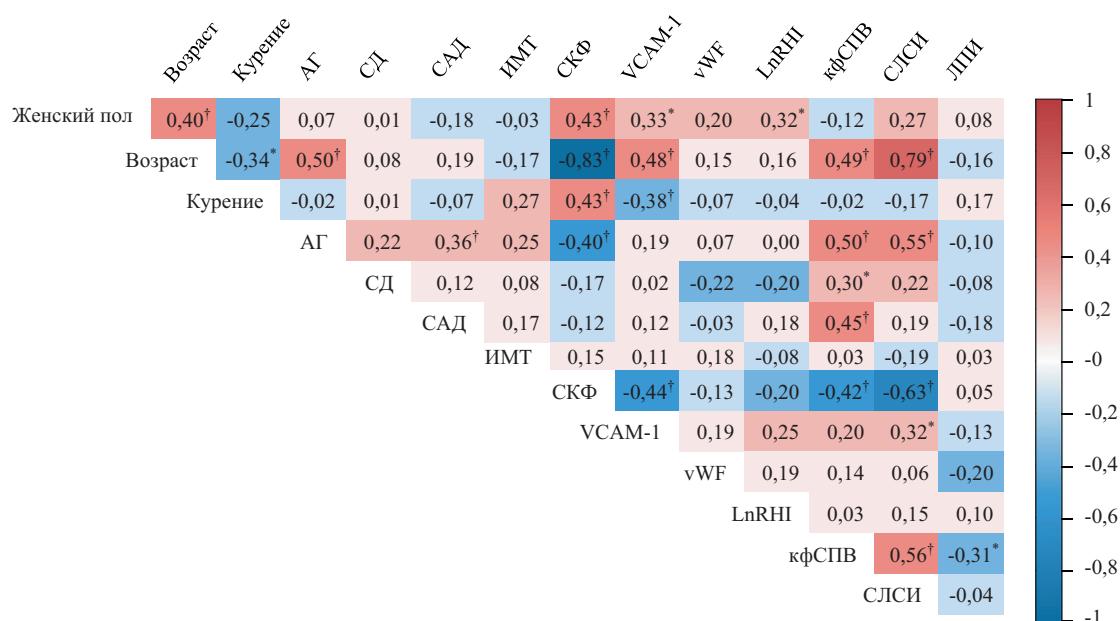
**Рис. 1.** Патологические изменения сосудистой функции, выявленные при инструментальном обследовании пациентов, в долгосрочном периоде после госпитализации по поводу COVID-19.

**Примечание:**  $p>0,5$  при сравнении показателей на двух визитах.

**Сокращения:** кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index).

происходило постепенное ее снижение от госпитализации к второму визиту. Важно отметить, что ни у одного из пациентов острого повреждения почек в острой фазе заболевания не было.

Имелись различия в уровне VCAM-1 ( $\chi^2=13$ ,  $df=2$ ,  $p=0,002$ ), который был выше во время госпитализации ( $176,4$  ( $64,58;340,53$ ) нг/мл) как при сравнении с первым визитом ( $79,2$  ( $37;121,05$ ) нг/мл,  $p=0,001$ ), так и со вторым ( $52,9$  ( $27,43;87,1$ ) нг/мл,  $p=0,001$ ). Различий между уровнями VCAM-1 на первом и втором визите не было (табл. 3). Так как vWF во время госпитализации не определяли, имелись данные об



**Рис. 2.** Тепловая карта корреляционной матрицы клинико-демографических характеристик, лабораторных показателей, показателей артериальной жесткости и эндотелиальной функции.

**Примечания:** \* —  $p<0,05$ , <sup>†</sup> —  $p<0,01$ . Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет 2 типа, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, vWF — фактор фон Виллебранда.

его уровнях только на первом и втором визитах, которые значимо не отличались.

У 9 пациентов на первом визите и у 6 на втором кфСПВ составила  $>10$  м/с (рис. 1). СЛСИ оказался повышенным у 15 пациентов на первом и втором визитах. У 2 пациентов выявлено снижение ЛПИ  $<0,9$ ; у 1 из этих пациентов было известно о наличии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей до госпитализации с COVID-19. Повышение ЛПИ  $>1,3$  наблюдалось лишь у 1 пациента на первом визите и у 1 на втором. Значения LnRHI, соответствующие эндотелиальной дисфункции, отмечались у 11 пациентов на первом визите и у 9 на втором. Показатели артериальной жесткости и эндотелиальной функции по данным РАТ не отличались между визитами, как при сравнении их абсолютных значений, так и при сравнении распространенности патологических изменений (табл. 4, рис. 1).

В связи с тем, что между визитами не было различий в показателях артериальной жесткости и эндотелиальной функции, дальнейшие расчеты выполнялись для первого визита. При корреляционном анализе выявлен ряд ассоциаций различной силы и направленности (рис. 2). С целью выявления предикторов повышения артериальной жесткости и эндотелиальной функции показатели со статистически значимыми значениями коэффициентов корреляции включались в множественный линейный регрессионный анализ. Для предотвращения мультиколлинеар-

ности в анализ не включались предикторы, имеющие высокую парную корреляцию или высокий показатель коэффициента инфляции дисперсии.

Предикторами повышения кфСПВ были возраст, текущее курение, САД и наличие СД 2 типа. С повышением СЛСИ было ассоциировано наличие АГ и снижение СКФ, со снижением LnRHI — мужской пол.

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, не отличались от контрольной группы пациентов, не болевших COVID-19, по полу, статусу курения, наличию АГ и СД 2 типа, но были старше и имели более низкую СКФ и АД (табл. 5). Доступным для анализа показателем артериальной жесткости был СЛСИ, кроме того, был оценен ЛПИ. Между группами не было различий по СЛСИ, однако ЛПИ на втором визите был выше, чем в контрольной группе ( $p=0,002$ ).

В связи с тем, что группы отличались по возрасту и уровню АД, эти показатели необходимо было учесть, как вмешивающиеся факторы при оценке возможных ассоциаций COVID-19 с артериальной жесткостью (СКФ не включалась в анализ из-за высокой корреляции с возрастом) — для этого был проведен односторонний ковариационный анализ (табл. 6). При сравнении артериальной жесткости, с коррекцией на возраст и САД, между контрольной группой и COVID-19 группой, обнаружено, что перенесенная COVID-19 ассоциирована с увеличением СЛСИ на первом визите, но на втором визите этого

Таблица 5

## Сравнительная характеристика группы контроля и пациентов, госпитализированных с COVID-19

	Группа контроля	Группа COVID-19 (1 визит)	Группа COVID-19 (2 визит)	Значение р
Возраст, лет, Мe (Q1;Q3)	55,0 (46,5;62,0)	60,0 (50,5;68,0)	62,0 (54,0;69,5)	0,004
Женщины, n (%)	32 (60)	29 (55)	25 (57)	0,82
Статус курения, n (%)				0,99
Никогда не курил(а)	29 (55)	27 (51)	22 (50)	
Бросил(а)	18 (34)	19 (36)	17 (39)	
Курит	6 (11)	6 (11)	5 (11)	
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (66)	35 (66)	32 (73)	0,83
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (13)	9 (17)	8 (18)	0,79
САД, мм рт.ст., M±SD	141,2±22,2	133,4±20,0	125,5±15,7	0,001
ДАД, мм рт.ст., M±SD	85,5±12,1	82,9±12,2	76,3±11,2	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	102,4±8,6	92,5±15,8	84,6±17,3	<0,001
СЛСИ, M±SD	8,1±1,3	8,2±1,5	8,6±1,6	0,40
ЛПИ, M±SD	1,09±0,1	1,12±0,1	1,14±0,1	0,003

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, М — среднее значение, Мe — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый quartиль, Q3 — третий quartиль.

Таблица 6

## Ковариационный анализ для оценки связи COVID-19 с СЛСИ и ЛПИ

	Группа контроля — группа COVID-19 (1 визит)	Группа контроля — группа COVID-19 (2 визит)
СЛСИ	F (1, 90)=4,54, p=0,036, $\eta^2=0,04$	F (1, 80)=0,19, p=0,66, $\eta^2=0,002$
ЛПИ	F (1, 90)=6,48, p=0,013, $\eta^2=0,067$	F (1, 78)=14,80, p<0,001, $\eta^2=0,159$

**Примечание:** как вмешивающиеся факторы учитывались систолическое АД и возраст.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция,  $\eta^2$  — частичный эста-квадрат.

уже не наблюдалось. Перенесенная COVID-19 также ассоциирована с нарастанием ЛПИ, что было отмечено на обоих визитах, и становилось более статистически значимо на втором.

## Обсуждение

Через 10-16 мес. после перенесенной COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения эндотелиальная дисфункция по данным РАТ наблюдалась у 21% пациентов, а повышенная артериальная жесткость, т.е. кФСПВ >10 м/с — у 17% и СЛСИ >9 — у 28%. Однако как при сравнении абсолютных значений показателей сосудистой функции, так и при сравнении распространенности их патологических значений на промежутке времени от 10-16 мес. до 14-23 мес. после госпитализации, динамика отсутствует. Артериальная жесткость, оцененная с помощью объемной сфигмографии, при учете возраста и АД как вмешивающихся факторов выше у госпитализированных с COVID-19 пациентов, чем у пациентов, не болевших COVID-19, но эта разница со временем становится статистически незначимой.

Уровни VCAM-1 значительно снизились от острой фазы заболевания до первого визита, между первым

и вторым визитом статистически значимой разницы не было. Известно, что в острой фазе COVID-19 повреждение эндотелия начинается немедленно в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, что индуцирует инфильтрацию клеток через стенку сосуда, процесс, в котором VCAM-1 и ICAM-1 играют критическую роль [19, 20]. Теоретически острый процесс может перейти в подострый или хронический. Хроническое воспаление также сопровождается повышением VCAM-1 и наблюдается при многих хронических заболеваниях, в т.ч. при АГ, СД, сердечной недостаточности и атеросклерозе [21]. Несмотря на это, VCAM-1 считается лишь потенциальным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний, для него не определены такие характеристики, как специфичность, пороговые значения для каждого заболевания и стандартизация измерений. По этим причинам значительно более низкие уровни VCAM-1 в отдаленном периоде COVID-19 и отсутствие изменений через некоторое время не свидетельствуют о нормализации эндотелиальной функции, а лишь о ее значительном улучшении.

Уровни vWF не отличались на первом и втором визитах, но мы не определяли vWF в период госпитали-

зации и в контрольной группе, поэтому мы не можем подобно VCAM-1 проследить динамику изменений этого показателя от острого периода, а также сопоставить его уровни при отсутствии перенесенного заболевания. В исследовании Lambadiari V, et al. (2021) сообщалось о том, что у пациентов с COVID-19 через 4 мес. после заражения по сравнению с пациентами с АГ различий в уровнях vWF не было, но они были выше, чем у контрольной здоровой группы [13]. Повышение vWF было ассоциировано с нарушением функции эндотелиального гликокаликса, что подтверждало наличие остаточного повреждения эндотелия через 4 мес. после заражения COVID-19.

У пациентов наблюдалось прогрессирующее снижение СКФ от госпитализации до второго визита. В других исследованиях также было выявлено небольшое снижение СКФ у пациентов после COVID-19 по сравнению с неболевшими им, даже после учета факторов риска развития ХБП [22]. Более того, все больше данных свидетельствует о снижении функции почек в период наблюдения от 6 до 12 мес. даже у пациентов без каких-либо признаков острого повреждения почек в остром периоде. Небольшое снижение СКФ после воздействия потенциально травмирующего фактора не обязательно отражает прогрессирующее или персистирующее заболевание почек, тем не менее, необходимы крупные проспективные исследования с длительными периодами наблюдения, оценивающие функцию почек не только по расчетной СКФ, но и по другим параметрам, включая биопсию, определение уровня цистатина С и прямое измерение СКФ [23].

Выявленные предикторы повышения кФСПВ и СЛСИ согласуются с ранее проведенными исследованиями. Известно, что на кФСПВ влияют многие клинические факторы, такие как возраст, АД и другие факторы сердечно-сосудистого риска [10]. АД, вероятно, не являлось предиктором повышения СЛСИ из-за его меньшей подверженности влиянию АД во время измерения [12]. Aydin E, et al. (2022) в проспективном исследовании случай-контроль показали, что СЛСИ был выше у пациентов в остром периоде COVID-19, чем в контрольной группе и имел прогностическое значение [24]. Однако важно отметить, что СЛСИ, в отличие от кФСПВ не входит ни в одни клинические рекомендации для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. в связи с отсутствием крупных исследований по его прогностической значимости. Несмотря на то, что после учета вмешивающихся факторов в нашем исследовании СЛСИ был выше у пациентов, госпитализированных с COVID-19 через 10-16 мес. после заболевания, чем у пациентов, не болевших COVID-19, у нас не складывается впечатление о повышении сердечно-сосудистых рисков у этих пациентов через 1 год после заболевания, в т.ч. из-за малой выборки, исходно

небольшой статической значимости и исчезновения последней при повторном обследовании через 4-7 мес. Тем не менее снижение СЛСИ может свидетельствовать об улучшении артериальной жесткости, что несомненно является благоприятным паттерном.

Несмотря на то, что участники нашего исследования, не болевшие COVID-19, имели более высокое АД и были моложе, перенесенная COVID-19 была связана с повышением ЛПИ даже после коррекции на эти факторы. Кроме того, размер эффекта, согласно значениям частичного эта-квадрата, увеличивался на визитах от среднего к большому. ЛПИ, как правило, снижается в общей популяции с возрастом при воздействии основных сердечно-сосудистых факторов риска, включая курение, АГ, дислипидемию и СД, и отражает наличие значимого атеросклероза артерий нижних конечностей [18]. Повышение же ЛПИ  $>1,3$  предполагает наличие несжимаемых кальцинированных артерий и, как и низкий ЛПИ, связано с более высокими сердечно-сосудистыми рисками [25]. В нашем исследовании проводился линейный регрессионный анализ, и несмотря на то, что ассоциация COVID-19 с повышением ЛПИ есть, она не является патологической, учитывая, что ЛПИ  $>1,3$  наблюдался лишь у 1 пациента, т.е. об увеличении сердечно-сосудистых рисков у пациентов говорить нельзя, но неизвестно, будет ли и далее прогрессировать повышение ЛПИ. Механизм данной ассоциации в нашем исследовании, возможно, также обусловлен неучтенными вмешивающимися факторами, в т.ч. такими как длительность АГ, стаж курения и другие сопутствующие заболевания, которые мы не учитывали.

**Ограничения исследования.** Помимо уже перечисленных ограничений нашего исследования, главным из которых является малый размер выборки, следует также упомянуть несколько других важных ограничений. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, не было данных об эндотелиальной функции и артериальной жесткости до перенесенного заболевания; хотя мы попытались решить эту проблему подбором пациентов контрольной группы, у которых, однако, была оценена лишь артериальная жесткость, результаты могли бы быть более надежны при наличии данных о сосудистой функции у одних и тех же пациентов до, во время и после острой фазы COVID-19. Кроме того, несмотря на применение нами современных методов оценки эндотелиальной функции, "золотого стандарта" для ее оценки на данный момент не существует, что могло отразиться на чувствительности выявления нарушенной функции эндотелия.

### Заключение

У пациентов после перенесенной COVID-19, потребовавшей госпитализации, при наблюдении в течение 1,5-2 лет наблюдается снижение плазменного

показателя эндотелиальной дисфункции VCAM-1. Динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости не наблюдается в долгосрочном периоде с 10 до 23 мес. после COVID-19, как при сравнении абсолютных значений, так и при оценке распространенности патологических изменений, что может быть следствием обратимости этих изменений или недостаточного периода наблюдения.

В исследовании "случай-контроль" получены данные об ассоциации COVID-19 с повышением СЛСИ

### Литература/References

1. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
2. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines.* 2022;10(4):812. doi:10.3390/biomedicines10040812.
3. de Rooij LPMH, Becker LM, Carmeliet P. A Role for the Vascular Endothelium in Post-Acute COVID-19? *Circulation.* 2022;145(20):1503-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231.
4. Noels H, Weber C, Koenen RR. Chemokines as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):583-92. doi:10.1161/ATVBAHA.118.312037.
5. 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. doi:10.1038/s41401-022-00998-0.
6. Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. *J Infect Dis.* 2020;222(6):894-8. doi:10.1093/infdis/jiaa349.
7. Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal.* 2015;96(4):659-65. (In Russ.) Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. (In Russ.) Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65.
8. Six I, Guillaume N, Jacob V, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6196. doi:10.3390/ijms23116196.
9. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and Their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
10. Zanoli L, Briet M, Empana JP, et al. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J Hypertens.* 2020;38(9):1682-98. doi:10.1097/JHJ.00000000000002508.
11. 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.
12. Miyoshi T, Itaya H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol.* 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jcc.2021.07.011.
13. 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.
14. Ilkonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):727-9. doi:10.1002/ejhf.2451.
15. Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Salasyuk AS, et al. The effect of COVID-19 on vascular elasticity and liver function in overweight patients. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(2):69-78. (In Russ.) Недогода С.В., Ледяева А.А., Саласюк А.С. и др. Влияние перенесенного COVID-19 на эластичность сосудов и функцию печени у пациентов с избыточной массой тела. Профилактическая медицина. 2023;26(2):69-78. doi:10.17116/profmed20232602169.
16. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel).* 2017;4(4):180-92. doi:10.1159/000452448.
17. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
19. Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta.* 2023;548:117487. doi:10.1016/j.cca.2023.117487.
20. Moskalev OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal.* 2018;(2):21-5. (In Russ.) Москалев О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018;(2):21-5. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
21. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(9):166170. doi:10.1016/j.bbadi.2021.166170.
22. Copur S, Berkkan M, Basile C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol.* 2022;35(3):795-805. doi:10.1007/s40620-022-01296-y.
23. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-57. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
24. Aydin 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.
25. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9. doi:10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54.

на первом визите, что является признаком повышения артериальной жесткости, но исчезновении этой ассоциации на втором визите. Перенесенная COVID-19 связана с повышением ЛПИ, что может являться следствием кальцирования сосудов.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).