

УДК 616.24-008.811.6-036.12:611-018.74:616-008.6]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

## ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина, А.А.Бакина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия ковидного анамнеза. **Материалы и методы.** Обследовано 98 пациентов с ХОБЛ стабильного течения, перенесших COVID-19, без учета степени тяжести инфекции через 4-8 недель после выписки из стационара инфекционного госпиталя (группа 1). В группу сравнения включены 50 больных ХОБЛ стабильного течения, не имеющих в анамнезе COVID-19 (группа 2). Для оценки функции сосудистого эндотелия у всех пациентов определены: эндотелин-1 (ЕТ-1, фмоль/л), общий гомоцистеин (Нсy, мкмоль/л), антиген к фактору Виллебранда (vWF, фмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Методом сфигмоманометрии (прибор Vasera-1000, Япония) зарегистрированы параметры артериальной жесткости (АЖ): скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации на правом плече (R-AI, ед.) и на общей сонной артерии (C-AI, ед.). **Результаты.** Содержание биомаркеров Нсy, ЕТ-1, vWF у пациентов в группе 1 было достоверно выше, чем в группе 2 ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$  и  $p<0,05$ , соответственно). Изучаемые параметры АЖ у больных ХОБЛ были значимо выше референсных значений вне зависимости от наличия ковидного анамнеза. У пациентов группы 1 индексы R-AI и C-AI достоверно превышали значения у больных группы 2 ( $p<0,05$ ). Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязей между R-CAVI и СРБ ( $r=0,513$ ,  $p<0,001$ ), СРБ и ЕТ-1 ( $r=0,485$ ,  $p<0,01$ ). **Заключение.** У перенесших COVID-19 больных ХОБЛ происходят более значимые сдвиги функциональной активности сосудистого эндотелия, чем при изолированной ХОБЛ стабильного течения, что ассоциируется с активным системным воспалением.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, сосудистый эндотелий, дисфункция.

## THE INDICATORS OF VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER COVID-19

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina, A.A.Bakina

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To analyze indicators of the vascular endothelium function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the COVID-19 history. **Materials and methods.** 98 patients with stable COPD who had COVID-19, regardless of the severity of the infection, were examined 4-8 weeks after discharge from the infectious disease hospital (Group 1). The comparison group included 50 patients with stable COPD without a history of COVID-19 (Group 2). To assess the vascular endothelium function, in all patients the following were determined: endothelin-1 (ET-1, fmol/L), total homocysteine (Hcy,  $\mu$ mol/L), antigen to von Willebrand factor (vWF, fmol/L), C-reactive protein (CRP, mg/L). The following parameters of arterial stiffness (AS) were recorded using sphygmomanometry (Vas-

### Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.kulik@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.kulik@mail.ru

### Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В., Бакина А.А. Показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.29–34. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

### For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V., Bakina A.A. The indicators of vascular endothelium function in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):29–34 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

era-1000, Japan): pulse wave velocity (PWV, m/s), right/left cardio-ankle vascular index (R/L-CAVI, units), augmentation index on the right shoulder (R-AI, units), augmentation index on the common carotid artery (C-AI, units). **Results.** The concentration of biomarkers Hcy, ET-1, vWF in the 1st group was significantly higher than in the 2nd group ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$  and  $p<0.05$ , respectively). The studied parameters of AS in patients with COPD were significantly higher than the reference values, regardless of the presence of a COVID-19 history. In patients of the 1st group, the indices R-AI and C-AI ( $p<0.05$ ) were significantly higher than in patients of the 2nd group. Correlation analysis showed relationships between R-CAVI and CRP ( $r=0.513$ ,  $p<0.001$ ) and CRP and ET-1 ( $r=0.485$ ,  $p<0.01$ ). **Conclusion.** In patients with COPD, the past COVID-19 leads to more significant shifts in the functional activity of the vascular endothelium than in isolated COPD of a stable course and is associated with active systemic inflammation.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, vascular endothelium, dysfunction.

На сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) остается напряженной и по официальным данным Всемирной Организации Здравоохранения Российская Федерация занимает второе место по распространенности COVID-19 среди стран мира [1]. Кроме того, по данным мета-анализа американских ученых доля больных, имеющих после перенесенной инфекции постковидные симптомы, составляет у негоспитализированных пациентов около 34%, а у госпитализированных – 54%. У 49% реконвалесцентов после COVID-19 усталость, одышка, когнитивные нарушения встречаются даже через 4 месяца после выздоровления [2]. По данным отечественного исследования хотя бы один постковидный симптом встречается у 58% пациентов, перенесших заболевание в форме острой респираторной вирусной инфекции, и у 82% больных – при среднем и тяжелом течении COVID-19 [3].

Пандемия новой коронавирусной инфекции обратила пристальное внимание ученых на состояние эндотелия сосудистой стенки. Для обозначения этого патологического состояния используются различные термины: микротромбоваскулит, эндотелиопатия, эндотелиит, эндотелиальная дисфункция (ЭД) с микротромбозом.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 с помощью рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2 экспрессируется в различных органах, в том числе в эндотелиальных клетках сосудов, клетках гладкой мускулатуры артерий. Так, Z.Varga et al. методом электронной микроскопии выявили наличие вирусных включений в эндотелиальные клетки и развитие периваскулярного воспаления в сердце, тонкой кишке и легких, что усугубляет нарушение функции эндотелия [4]. Развитие ЭД у пациентов с COVID-19 является не только следствием вирусной инфильтрации, но и может быть связано со стимуляцией системного воспаления [5]. Усиленный синтез воспалительных цитокинов (интерлейкин-1,6, фактор некроза опухоли-альфа) приводит к активации эндотелиальных клеток с выработкой биомедиаторов. Их воздействие на специфические рецепторы вызывает вазоконстрикцию, активацию свертывающей и фибринолитической систем крови. Также у ряда пациентов с COVID-19 в условиях цитокинового шторма регистрируется дефицит оксида азота, что может объяснять повышенную

артериальную жесткость, как показателя ЭД [6].

Большой интерес представляет исследование ирландских ученых [7], которое указывает на длительно существующую активацию сосудистого эндотелия (до 10 недель) после перенесенной острой инфекции SARS-CoV-2. В проспективном когортном исследовании [8] установлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, через 6 месяцев наблюдения сохраняются признаки устойчивой ЭД, с учетом показателей эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и скорости распространения пульсовой волны [8, 9].

В постгоспитальный период после COVID-19 летальный исход ассоциируется с наличием 2-3 сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [10]. Работы, изучающие влияние бронхообструктивных заболеваний на течение постковидного периода, нам найти не удалось. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к факторам риска тяжелого течения COVID-19 и отрицательной динамики степени насыщения кислородом крови [11]. Также известно, что ХОБЛ и COVID-19 имеют общие патогенетические механизмы, такие как системное воспаление и развитие ЭД [12]. Однако влияние перенесенной инфекции на состояние сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ остается неизученным, что и определило цель нашего исследования.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включено 98 больных ХОБЛ стабильного течения, перенесших COVID-19, без учета степени тяжести инфекции, через 4-8 недель после выписки из стационара инфекционного госпиталя (1 группа). Средний возраст пациентов составил  $67\pm 1,26$  лет, преобладали мужчины (76,9%). Степень бронхиальной обструкции в 73,1% случаев соответствовала GOLD II. Индекс курящего человека в среднем был равен  $28,0\pm 1,9$  пачка/лет. Длительность ХОБЛ составила  $18,2\pm 2,5$  лет. В группу сравнения включены больные ХОБЛ стабильного течения, не имеющие в анамнезе COVID-19 (2 группа,  $n=50$ ). Группы были сопоставимы по длительности заболевания, степени бронхиальной обструкции, возрастному и половому составу, индексу курящего человека, наличию коморбидной патологии. Критерием не включения было наличие более двух сопутствующих заболеваний. Всем

пациентам 1 группы диагноз ХОБЛ был выставлен до начала вирусного заболевания, в соответствии с федеральным регламентом по диагностике и лечению ХОБЛ [13]. Ежедневную терапию длительно действующими бронходилататорами получали только 27% обследованных больных 1 группы, 73% предпочитали ситуационное применение короткодействующих препаратов.

У всех респондентов помимо общеклинических рутинных методов обследования в крови были определены следующие показатели: эндотелин-1 (ЕТ-1, фмоль/л), общий гомоцистеин (Нсу, мкмоль/л), антиген к фактору Виллебранда (vWF, фмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Методом сфигмоманометрии (Vasera VS-1000, Япония) плече-лодыжечным способом определены следующие параметры артериальной жесткости: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации

на правом плече (R-AI, ед.), индекс аугментации на общей сонной артерии (C-AI, ед.).

Статистические расчеты проведены с помощью программного прикладного пакета Statistica 10.0. Описательные статистики приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Сравнение количественных данных произведено методом непараметрической статистики с учетом соблюдения закона о нормальности распределения признака. Корреляционный анализ проведен методом Спирмена (R).

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что уровень изучаемых биомаркеров ЭД в крови больных 1 группы был достоверно выше, чем во 2 группе (табл.1). Так, концентрация Нсу была выше на 21,7% (p<0,01), ЕТ-1 на 14,0% (p<0,05). Плазменное содержание vWF существенно превышало и референсные значения (p<0,001), и уровень биомаркера у больных во 2 группе на 12,9% (p<0,05).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ковидного анамнеза, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Показатели    | 1 группа (n=98)      | 2 группа (n=50)      | p       |
|---------------|----------------------|----------------------|---------|
| СРБ, мг/л     | 47,51 (29,88; 65,15) | 10,62 (09,83; 12,78) | <0,0001 |
| ЕТ-1, фмоль/л | 0,57 (0,48; 0,62)    | 0,49 (0,37; 0,30)    | <0,05   |
| Нсу, мкмоль/л | 19,40 (17,14; 21,26) | 15,19 (13,84; 17,71) | <0,01   |
| vWF, фмоль/л  | 1,62 (1,43; 1,70)    | 1,41 (1,36; 1,59)    | <0,05   |

Межгрупповой сравнительный анализ сфигмоаногрaмм у больных ХОБЛ показал, что параметры артериальной жесткости были достоверно выше

референсных значений вне зависимости от наличия ковидного анамнеза (табл. 2).

Таблица 2

Параметры артериальной жесткости у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Параметры   | 1 группа (n=98)   | 2 группа (n=50)   | p      |
|-------------|-------------------|-------------------|--------|
| СРПВ, м/с   | 9,14 (8,46; 9,58) | 9,09 (8,38; 9,71) | p>0,05 |
| R-CAVI, ед. | 9,15 (8,13; 9,52) | 9,05 (8,22; 9,60) | p>0,05 |
| L-CAVI, ед. | 8,96 (8,11; 9,72) | 8,88 (7,93; 9,90) | p>0,05 |
| R-AI, ед.   | 1,56 (1,40; 1,70) | 1,34 (1,24; 1,39) | p<0,05 |
| C-AI, ед.   | 1,55 (1,48; 1,62) | 1,36 (1,28; 1,41) | p<0,05 |

Так, в сравнении со здоровыми лицами, у больных 1 группы выявлено ускорение СРПВ на 65,7% (p<0,0001), увеличение R-CAVI на 29,1% (p<0,001), L-CAVI на 29,8% (p<0,001). Во 2 группе СРПВ была выше на 35,1% (p<0,001), R-CAVI на 37,9% (p<0,001), L-CAVI на 42,4% (p<0,001). При этом межгрупповой анализ статистических различий по данным показателям не выявил. Между тем, индекс R-AI в 1 группе достоверно превышал значения параметра во 2 группе (p<0,05). Однонаправленные изменения выявлены и по

уровню индекса C-AI (p<0,05).

Для определения ассоциации выраженности системного воспаления показателей ЭД у пациентов определено сывороточное содержание СРБ. Обнаружено, что концентрация СРБ у пациентов 1 группы была выше в сравнении со 2 группой в 4,5 раза (p<0,0001). При этом количество лиц с уровнем СРБ >50 мг/л в 1 группе составило 26,3%. Проведен корреляционный анализ между концентрацией СРБ и показателями ЭД, и оказалось, что имеется тесная

взаимосвязь R-CAVI и СРБ ( $r=0,513$ ,  $p<0,001$ ), и СРБ и ET-1 ( $r=0,485$ ,  $p<0,01$ ). Полученные результаты могут свидетельствовать об усугублении ЭД на фоне активного системного воспаления.

### Заключение

Таким образом, у больных ХОБЛ перенесенный COVID-19 приводит к более значимым сдвигам функциональной активности сосудистого эндотелия, чем изолированная ХОБЛ стабильного течения, что ассоциируется с усилением системного воспаления и, возможно, повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, что требует дальнейшего продолжения исследования.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

### Funding Source

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №22-25-00592), <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе (по состоянию на 09.02.2023). URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>
2. Chen C., Haupt S.R., Zimmermann L., Shi X., Fritsche L.G., Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review // J. Infect. Dis. 2022. Vol.226, Iss.9. P.1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
3. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демидов В.Г., Дашкевич О.В., Якубовская А.Г., Мосейчук К.А., Журавлева Н.С., Куликов С.А. Клинические проявления постковидного синдрома // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т.6. №11. С.612–617. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617>
4. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10234. P.1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // Signal Transduct. Target. Ther. 2020. Vol.5, Iss.1. Article number: 293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., Ahmed Y., Kavtaradze N., Ali S., Dabhadkar K., Brigham K., Hooper W.C., Alexander R.W., Jones D.P., Quyyumi A.A. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity // Atherosclerosis. 2011. Vol.218, Iss.1. P.90–95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.033>
7. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J. Thromb. Haemost. 2021. Vol.19, Iss.10. P.2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
8. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study // Vasc. Pharmacol. 2022. Vol.144. Article number: 106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>
9. Mavraganis G., Dimopoulou M.A., Delialis D., Bampatsias D., Patras R., Sianis A., Maneta E., Stamatelopoulou K., Georgiopoulos G. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review // Eur. J. Clin. Invest. 2022. Vol.52, Iss.11: Article number: e13859. <https://doi.org/10.1111/eci.13859>
10. Espinosa O.A., Zanetti A.D.S., Antunes E.F., Longhi F.G., Matos T.A., Battaglini P.F. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2020. Vol.62. Article number: e43. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062043>
11. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Respir. Med. 2020. Vol.167. Article number: 105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
12. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19 // Амурский медицинский журнал. 2021. №1(31). С.11–17. EDN: NHRQCQ. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>



## REFERENCES

1. COVID-19 Situation with in the WHO European Region (data as of: 09 February 2023). Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>
2. Chen C., Haupt S.R., Zimmermann L., Shi X., Fritsche L.G., Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226(9):1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
3. Asfandiyarova N.S., Filippov E.V., Demikhov V.G., Dashkevich O.V., Yakubovskaya A.G., Moseychuk K.A., Zhuravleva N.S., Kulikov S.A. [Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome]. *Russian Medical Inquiry* 2022;6(11):612–617 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617>
4. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1):293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., Ahmed Y., Kavtaradze N., Ali S., Dabhadkar K., Brigham K., Hooper W.C., Alexander R.W., Jones D.P., Quyyumi A.A. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 2011; 218(1):90–95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.033>
7. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 202; 19(10):2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
8. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul. Pharmacol.* 2022; 144:106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>
9. Mavraganis G., Dimopoulou M.A., Delialis D., Bampatsias D., Patras R., Sianis A., Maneta E., Stamatelopoulou K., Georgiopoulos G. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52(11):e13859. <https://doi.org/10.1111/eci.13859>
10. Espinosa O.A., Zanetti A.D.S., Antunes E.F., Longhi F.G., Matos T.A., Battaglini P.F. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2020; 62:e43. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062043>
11. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020;167:105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
12. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. [Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in COVID-19]. *Amur Medical Journal* 2021; (1):11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>
13. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

---

### Информация об авторах:

**Екатерина Геннадьевна Кулик**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [agma.kulik@mail.ru](mailto:agma.kulik@mail.ru)

**Валентина Ивановна Павленко**, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [amurvip@front.ru](mailto:amurvip@front.ru)

### Author information:

**Ekaterina G. Kulik**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: [agma.kulik@mail.ru](mailto:agma.kulik@mail.ru)

**Valentina I. Pavlenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: [amurvip@front.ru](mailto:amurvip@front.ru)

---

**Светлана Владимировна Нарышкина**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf\_fakult\_terapii@amursma.su

**Svetlana V. Naryshkina**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: kaf\_fakult\_terapii@amursma.su

**Анастасия Алексеевна Бакина**, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anastasia\_darchi@mail.ru

**Anastasia A. Bakina**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: anastasia\_darchi@mail.ru

---

*Поступила 13.02.2023  
Принята к печати 06.03.2023*

*Received February 13, 2023  
Accepted March 06, 2023*

---