

doi : 10.52485/19986173_2021_3_51
УДК 616-092.11

¹ Шаповалов Ю.К., ¹ Шилин Д.Н., ^{1,2} Смоляков Ю.Н.,
¹ Шаповалов К.Г., ^{1,2} Кузник Б.И.

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО КРОВОТОКА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ COVID-19

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² Иновационная клиника Академия здоровья, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 13

В патогенезе неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенное значения имеют отклонения состояния кровотока.

Цель исследования: сопоставить ранние изменения состояния кровотока при COVID-19 с исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. У 55 больных тяжелой формой COVID-19 в ранней респираторной фазе проведено одновременное исследование состояния макрогемодинамики неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии и микроциркуляции с помощью датчика mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel). В последующем выделены группа пациентов (36 человек), которые выписаны из стационара в связи с выздоровлением, и группа больных (19 человек), у которых заболевание закончилось летальным исходом.

Результаты. В группе с благоприятным исходом COVID-19 оказалось выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны. Одновременно у умерших пациентов резко снижались гемодинамический индекс осевого высокочастотного потока системы микроциркуляции. Выявленные отклонения параметров гемодинамики и микрокровоотока свидетельствуют об изменениях состояния микроциркуляции в сосудах разного диаметра, что является существенным звеном патогенеза тяжелого течения COVID-19. При прогрессировании несостоятельности кровообращения индуцируется органная дисфункция и полиорганная недостаточность.

Заключение. Неблагоприятное течение COVID-19 сопровождается многочисленными сбоями механизмов сопряжения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, гемодинамика, полиорганная недостаточность, свертывающая система крови.

¹ Shapovalov Ju.K., ¹ Shilin D.N., ^{1,2} Smoljakov Ju.N.,

¹ Shapovalov K.G., ^{1,2} Kuznik B.I.

CHANGES IN SYSTEMIC BLOOD FLOW AND MICROCIRCULATION AT DIFFERENT OUTCOMES OF COVID-19

¹ Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000;

² Innovative Clinic Academy of Health, Chita, Russia

In the pathogenesis of the unfavorable course of the new coronavirus infection COVID-19, deviations in the state of blood flow are of significant importance.

Objective: to compare early changes in the state of blood flow in COVID-19 with the outcome of the disease.

Materials and research methods. In 55 patients with severe COVID-19 in the early respiratory phase, a simultaneous study of the state of macrohemodynamics was carried out using a non-invasive method of volumetric compression oscillometry and microcirculation using an mDLS sensor (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel). Subsequently, a group of patients (36 people), who were discharged from the hospital in connection with recovery, and a group of patients (19 people), whose disease ended in death, were identified.

Results. In the COVID-19 group with a favorable outcome, the mean blood pressure, pulse blood pressure velocity, heart rate and pulse wave velocity were higher. At the same time, in deceased patients, the hemodynamic index of the axial high-frequency flow of the microcirculation system sharply decreased. The revealed deviations in the parameters of hemodynamics and microcirculation indicate changes in the state of

blood circulation in vessels of different diameters, which is an essential link in the pathogenesis of the severe course of COVID-19. With the progression of circulatory failure, organ dysfunction and multiple organ failure are induced.

Conclusion. *The unfavorable course of COVID-19 is accompanied by numerous failures of the mechanisms of conjugation of cardiac output and the state of hemodynamics in vessels of different caliber and capacity.*

Key words: *COVID-19, microcirculation, hemodynamics, multiple organ failure, blood coagulation system.*

Изменения гемодинамики являются ключевыми звеньями патогенеза различных заболеваний и состояний [1-3]. Своевременная коррекция патологических отклонений деятельности сердечно-сосудистой системы способствует выживаемости пациентов. Важнейшим компонентом медицины критических состояний считается адекватный мониторинг жизненно важных функций [4, 5].

В настоящее время установлены многочисленные механизмы сопряжения состояния микроциркуляции, макрогемодинамики и работы сердца, а также компенсаторные сдвиги микрокровотока в ответ на гиповолемию и нарушения сердечного выброса [6].

Неблагоприятное течение новой коронавирусной инфекции сопровождается существенными изменениями гемоциркуляции, развитием шока и полиорганной недостаточности [7, 8]. Сопутствующие заболевания и фоновая патология органов при этом могут иметь решающее значение для оптимизации подходов к лечению и скорость выздоровления [9]. При тяжелом течении COVID-19 наблюдается значительное увеличение гемодинамических индексов, характеризующих низкочастотные, высокочастотные и промежуточные сдвиги в движущемся слое крови [10, 11]. Степень нарушения гемодинамики неизбежно усугубляет течение множества патофизиологических процессов, в том числе выраженность интоксикации, течение обменных процессов, а также доступность применяемых лекарственных препаратов к пораженным органам-мишеням. Своевременная диагностика и коррекция расстройств гемоциркуляции способны оказать значительное влияние на течение и исход патологии. Вместе с тем, до сих пор в литературе мы не встретили работ, в которых бы одновременно отражалось состояние гемодинамики и микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Цель исследования: сопоставить ранние изменения состояния кровотока у пациентов с COVID-19 с исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное комплексное исследование состояния гемодинамики и микрокровотока у 55 пациентов с тяжелым течением COVID-19, средний возраст которых составил $62,5 \pm 9,1$ года, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии 1-й городской клинической больницы г. Читы, перепрофилированной для терапии больных с новой коронавирусной инфекцией. Тяжесть течения COVID-19 устанавливалась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Оценка состояния гемодинамики и микроциркуляции выполнялась одновременно в ранней респираторной фазе течения COVID-19, с 8 по 12 сутки с момента появления симптомов заболевания однократно. В последующем 36 человек ($62,1 \pm 9,6$ года) выписаны из стационара в связи с выздоровлением, у 19 больных ($64,4 \pm 7,3$ года) заболевание закончилось летальным исходом, на основании чего ретроспективно сформированы группы. Среди выживших 66% имели диагностированную сопутствующую, в том числе множественную, патологию, среди умерших – 84% (табл. 1). На момент проведения исследования группы были сопоставимы по полу, степени дыхательной недостаточности и частоте применения методов респираторной поддержки.

Таблица 1

Сопутствующая патология у обследованных пациентов

Сопутствующая патология	Выжившие, n=36	Умершие, n=19
Сахарный диабет	31%	26%
Гипертоническая болезнь	39%	32%
Ишемическая болезнь сердца	36%	37%
Алиментарное конституциональное ожирение	19%	24%

Все проводимые пациентам диагностические мероприятия в рамках исследования осуществлялись после получения информированного согласия и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Критериями исключения из исследования являлись нестабильная гемодинамика, среднее АД менее 70 мм рт. ст., аритмии, онкопатология, использование до момента регистрации параметров вазопрессорной и инотропной поддержки, иных вазоактивных препаратов.

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Назначалась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода, неинвазивную ИВЛ, инвазивную ИВЛ. Исследование состояния макрогомодинамики осуществлялось неинвазивным методом объемной компрессионной осциллометрии. Применялся аппаратно-программный комплекс для оценки состояния центральной гемодинамики КАП ЦГосм-«Глобус» (г. Белгород, Россия). В ходе исследования регистрировались следующие группы параметров: показатели динамики артериального давления (АД), параметры сердечной деятельности и маркеры состояния сосудистого тонуса. Первую группу составляли скорость пульсового артериального давления (СКАДп), среднего АД (СрАД), систолического (САД), диастолического (ДАД), бокового (БАД), пульсового (АДп) и ударного (АДуд) АД. Группа параметров сердечной деятельности составляла показатели сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), пульса, ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ), объемная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) и расход энергии (РЭ) на 1л СВ в 1 минуту. Третья группа включала показатели скорости линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (СПВ), общее периферическое (ОПСС) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), податливость сосудистой системы (ПСС), показатель функционального состояния сосудистой стенки (ФС).

Состояние микрокровотока изучалось с помощью датчика mDLS (Dynamic Light Scattering, Elfi-Tech, Israel) и использования оригинального алгоритмического подхода. С этой целью разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови [12, 13, 14]. Для облегчения интерпретации многочастотного анализа введен гемодинамический индекс – HI (Hemodynamic Index). Низкочастотный индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаимодействием, высокочастотная область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровотоки). Относительные индексы RH1, RH2, RH3 обозначают нормированный (относительный) вклад каждой компоненты в общие динамические процессы: для каждого HI (HI1, HI2, HI3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока – осцилляторный гемодинамический индекс (ОНИ). Определены следующие ОНИ: 0.005-0.05 Гц – движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), 0.05-0.15 Гц – движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER),

0.15-0.6 Гц – движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0.6-3 Гц – пульсовые толчки (PULSE). Метод реализован при помощи датчика динамического рассеяния света (DLS) от Elfi-Tech (Израиль) и измеряет сигналы, инициированные кожным кровотоком.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью специализированного языка для статистического анализа R (версия 4.0.3, с использованием интегрированных пакетов *hmisc*, *dplyr*). В качестве описательных статистик количественных признаков использованы медианы (Me), 25% (P25) и 75% (P75) перцентили. Для сравнения количественных показателей в группах применен непараметрический критерий Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test). Нулевая гипотеза об отсутствии различия отвергалась на уровне 0.05.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования макрогемодинамических показателей выявлена разница срАД (90 [77.5-97.5] мм рт. ст. у выживших, против 74 [71.5-78] мм рт. ст. у умерших, $p=0.017$) и пАД (288 [243-317] мм рт. ст. у выживших, против 212 [200-264] мм рт. ст. у умерших, $p=0.022$). Несмотря на то, что значение срАД у всех обследованных превышало пороговый уровень 70 мм рт. ст., у умерших в последующем пациентов этот показатель оказался меньше. Очевидно, что расширенный мониторинг гемодинамики способен позволить раньше выявлять больных с неблагоприятным течением COVID-19. В последующем у умерших больных развивалась полиорганная недостаточность (ПОН) с несостоятельностью системы гемоциркуляции, что проявлялось снижением периферического сосудистого сопротивления и падением СрАД [11]. Зарегистрированные изменения, таким образом, могут являться ранними предикторами мультиорганной дисфункции, своевременная и адекватная коррекция которой способна предупредить прогрессирование ПОН при COVID-19.

Параметры сердечной деятельности (УО, УИ, ОСВ, МСЛЖ и РЭ) у выживших превышали таковые у пациентов группы неблагоприятного в дальнейшем исхода. Полученные данные согласуются с вышеописанными рассуждениями об изменениях общего состояния гемодинамики. Об этом же может свидетельствовать тенденция к уменьшению СИ ($p=0,087$). Следовательно, у пациентов группы неблагоприятного исхода снижалась эффективность работы миокарда, что косвенно свидетельствовало о возможности неблагоприятного влияния системного воспаления на функцию кардиомиоцитов [15,16]. С другой стороны, такие результаты демонстрируют изначально более высокий компенсаторный потенциал насосной функции сердца у больных с благоприятным исходом лечения. В связи с этим углубленное исследование макрогемодинамических параметров при COVID-19 способно выделять подгруппы пациентов для дифференцированной кардиотропной терапии.

Таблица 2

Изменение показателей сердечной деятельности у больных COVID-19
в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Выписаны	Умерли	p
СВ (%)	5,6 [4,8-6,45]	4,8 [4,48-5,38]	0,200
СИ (л/мин)	3,4 [2,8-3,7]	2,75 [2,52-2,98]	0,087
УО (л)	77 [66,5-93]	55 [50,5-69]	0,013
УИ (мл/кв.м)	43 [38-55,5]	29,5 [26,2-36,8]	0,004
ОСВ (см ³ /с)	224 [207-245]	186 [160-204]	0,043
МСЛЖ (Вт)	2,9 [2,15-3,45]	1,75 [1,6-2]	0,013
РЭ (л)	12 [10,4-12,8]	9,7 [9,55-10,3]	0,018
СПВ (см/с)	1010 [940-1130]	843 [792-866]	0,0003

Примечание: Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

При оценке блока состояния параметров периферического сосудистого сопротивления значимо у выживших и в дальнейшем умерших отличается только СПВ. Следует указать, что

именно СПВ чаще других параметров методики меняется при выполнении компрессионной осциллометрии у больных с разными патологическими состояниями [17, 18]. У пациентов с благоприятным исходом (1010 [940-1130] см/с) этот показатель выше, чем у умерших (843 [792-866] см/с, $p=0.0003$). Вероятно, данная ситуация связана с более высоким тонусом периферических артериол в результате компенсации взаимоотношений сердечного выброса, объема циркулирующей крови и общего периферического сопротивления сосудов. Не исключено также, что у выживших в меньшей степени наступает тромбоз, особенно капилляров и прекапилляров, который изменяет параметры распространения пульсовой волны [19].

Наши наблюдения показали (табл. 3), что у выживших и больных, у которых заболевание закончилось летальным исходом, не выявлено разницы в гемодинамических индексах $HI1$ и $HI2$. В то же время, у умерших резко снижен гемодинамический индекс $HI3$, свидетельствующий об осевом (высокочастотном) потоке. Эти данные подтверждаются значительным увеличением соотношения $HI1/HI3$. Кроме того, у пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом, оказался несколько сниженным индекс $RHI3$, что также свидетельствует об уменьшении быстрых процессов, приводящих к снижению сдвига слоев движущегося кровотока. Очевидно, что установленные отклонения гемодинамических индексов микрокровотока согласуются со сдвигами СПВ при компрессионной осциллометрии и отражают компенсаторные механизмы оптимизации кровообращения в условиях системного воспаления и гиперкоагуляции.

Таблица 3

Состояние гемодинамических показателей у больных в зависимости от исхода заболевания

Изучаемые показатели	Выписаны	Умерли	p
$HI1$	1240 [1110-1440]	1280 [1120-1420]	0,97
$HI2$	1600 [1360-1870]	1570 [964-1770]	0,28
$HI3$	901 [620-1220]	589 [363-905]	0,021
$HI1/HI3$	1,53 [1,03-2,18]	2,27 [1,39-3]	0,024
$RHI1$	0,35 [0,31-0,41]	0,41 [0,33-0,48]	0,023
$RHI2$	0,41 [0,39-0,43]	0,41 [0,39-0,43]	0,89
$RHI3$	0,23 [0,19-0,28]	0,20 [0,16-0,23]	0,046

Примечание: Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию Манна-Уитни (Wilcoxon rank sum test).

Каких-либо значимых изменений в интенсивности осцилляторных индексов нам обнаружить не удалось. Можно лишь говорить о слабой тенденции к уменьшению осцилляций $PULSE1$ – у выживших 0,813 [0,794-0,837], у умерших 0,785 [0,752-0,823], $p=0,092$.

Все представленные нами данные свидетельствуют о том, что изменения гемодинамики, безусловно играют существенную роль в развитии тяжелого течения COVID-19, так как в зависимости от исхода параметры кровообращения и гемодинамические индексы существенно отличались [9, 10]. По всей видимости, изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 зачастую носят необратимый характер. В группе пациентов с летальным исходом отклонения параметров микрокровотока явно превосходили таковые у больных с локальной травмой [20].

Однако можно высказать и иное предположение. Известно, что порог предела как возбуждения, так и истощения иммунной системы строго индивидуален. Во многом он определяется возрастом больного и сопутствующими заболеваниями. Нет ничего удивительного в том, что преимущественно умирают люди пожилого и старческого возраста с большим набором сопутствующих заболеваний, что отмечалось и в нашей клинике. Как отмечают Tibirica E., De Lorenzo A. (2020), пожилой возраст, сердечно-сосудистые

заболевания, включая гипертонию, диабет и легочные заболевания связаны с более тяжелыми проявлениями и/или неблагоприятным прогнозом при COVID-19. Связь между сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19 обусловлена состоянием эндотелия сосудов [7].

Выявленные отклонения параметров гемодинамики и микрокровотока у пациентов, показатели артериального давления у которых не выходили за пределы референсных значений, свидетельствуют, тем не менее, о существенных изменениях состояния гемодинамики в сосудах разного диаметра, что играет важнейшую роль в формировании тяжелого течения COVID-19. Безусловно, расстройства кровотока в малом круге кровообращения индуцируют и усугубляют нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в альвеолах. При прогрессировании несостоятельности гемодинамики запускаются органная дисфункция и полиорганная недостаточность. Кроме того, в значительной степени нарушения микроциркуляции определяются состоянием свёртывающей системы, а также агрегацией форменных элементов крови. Обе эти функции у больных COVID-19 резко усилены [21, 22]. Однако, как следует из выявленных закономерностей, гемодинамические индексы, характеризующие эндотелиальный и промежуточный кровоток, у умерших, по сравнению с выжившими, практически не изменены, и только осевой кровоток оказался заниженным. По всей видимости, такие сдвиги отражают преобладание отклонений в сосудах относительно более крупного калибра, при сохранении эндотелиальных механизмов оптимизации микроциркуляции. Снижение осевого кровотока также может объясняться падением гематокрита, уменьшением сосудистого тонуса и переходом от ламинарного к турбулентному потоку крови в сосудах. Выраженные изменения микрокровотока описаны в исследовании Kanoore E. et al. (2021). У пациентов с COVID-19 выявлено нарушение тканевой перфузии. Сублингвальная микроциркуляция характеризовалась снижением доли перфузируемых сосудов и скорости потока, что авторы связывают с усиленным ангиогенезом или рекрутированием капилляров, вызванным гипоксией [23].

Очевидна тесная связь изменений гемодинамики, микроциркуляции и состояния свертывающей системы крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Эти сдвиги отражают работу механизмов компенсации по оптимизации тканевого газообмена в условиях вентиляционно-перфузионного разобщения и тромбозов сосудов малого круга кровообращения [16].

Изменения микроциркуляции у тяжелобольных COVID-19 отражают критическую степень механизмов компенсации центральной гемодинамики за счет перераспределения микрокровотока [6]. Также не исключено, что у умерших функциональные резервы компенсации сердечной недостаточности были меньше, в том числе за счет фоновой ограниченности резерва коронарного кровотока при ИБС [25]. Частые у пациентов с тяжелым течением COVID-19 сопутствующие артериальная гипертензия и диабетическая ангиопатия сопровождаются ремоделированием сосудистого эндотелия и снижением эффективности механизмов поддержания адекватной емкости сосудистого русла по отношению к объему циркулирующей крови [25, 26, 27, 28, 29, 30]. Это также приводит к декомпенсации состояния макромеходинамики, критическому падению перфузии органов и летальному исходу.

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19, относительно выживших, даже при нормативных значениях показателей артериального давления регистрируются значимые изменения сердечного выброса и состояния гемодинамики в сосудах разного калибра и емкости.

Выводы:

В группе пациентов с благоприятным исходом COVID-19, относительно умерших, в ранней респираторной фазе заболевания выше значение среднего артериального давления, скорости пульсового артериального давления, показатели сердечной деятельности и скорости пульсовой волны. Одновременно у умерших уже в указанные сроки резко снижался гемодинамический индекс осевого высокочастотного потока системы микроциркуляции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Идея работы и планирование эксперимента (Ю.К. Шаповалов, Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов), сбор данных (Ю.К. Шаповалов, Д.Н. Шилин), обработка данных (Ю.К. Шаповалов, Ю.Н. Смоляков), написание и редактирование манускрипта (Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов).

Список литературы / References:

1. Donati A., Loggi S., Preiser J-C., Orsetti G., Münch C., Gabbanelli V., Pelaia P., Pietropaoli P. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*. 2007.132.1817–24.
2. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative group. *N Engl Jm. Med*. 1995.333.1025–3.
3. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., Levy M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J., Sprung C., Nunnally M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: *Intensive Care Med* 2017.43.304–77.doi:10.100s00134-017-4683-6.
4. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J-L. Less or more hemodynamic monitoring in critically ill patients, *Current Opinion in Critical Care*. 2018. 24.4.309-315 doi: 10.1097/MCC.0000000000000516.
5. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central hemodynamics and microcirculation in critical states. *General resuscitation*. 2013. 9(1).18-22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>.
6. Alhazzani W., Moller M.H., Arabi Y.M. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Crit Care Med*.2020.48.440–469.
7. Tibirica E., De Lorenzo A. Importance of the evaluation of systemic microvascular flow and reactivity in critically ill patients with coronavirus disease 2019 - COVID-19. *Microvasc Res*. 2020. Sep.131.104028. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104028.
8. Gencer S., Lacy M., Atzler D., van der Vorst E.P.C., Döring Y., Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020.Dec.120(12).1629-1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735.
9. Kuznik B.I., Lukyanov S.A. Condition hemodynamics in severe COVID 19. Effects of bioregulatory therapy. Collection of materials of the Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the X (anniversary) All-Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemoreology. 2020. Moscow. 67.
10. Smolyakov Yu.N., Konnov V.A., Tereshkov P.P., Shapovalov Yu.K., Tsydenpilov G.A. Assessment of microcirculatory hemodynamics in severe COVID 19. Materials of the Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the 10th (anniversary) conference on clinical hemostasiology and hemoreology. 2020. 117
11. Evrard B., Goudelin M., Montmagnon N., et al. Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2020. 24.236.
12. Fine I., Kuznik B., Kaminsky A. et al. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2020. 17. 8.2-7.
13. Fine I., Kaminsky A. V., Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII*, edited by Valery V. Tuchin. – SPIE Press. 2016. 9707. 970705.
14. Kuznik B., Smolyakov Y., Davydov S., Tsybikov N., Maksimova O., Malinina A., Shenkman L., Kaminsky A., and Fine I. Impact of Fitness Status on the Optically Measured Hemodynamic

- Indexes. Journal of Healthcare Engineering Volume 2018. Article ID 1674931, 7. <https://doi.org/10.1155/2018/1674931>
15. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Goettlieb N. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 16. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. Potential effects of the coronaviruses on the cardiovascular system. A review. *JAMA.* 2020. Cardiol. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
 17. Akulova E.A., Stepanova O.V., Lovacheva O.V., Seiliev A.A., Shapovalov K.G., Rosenberg O.A. Change in the state of hemodynamics against the background of a course of surfactant therapy in patients with hormone-dependent bronchial asthma. *Tuberculosis and disease.* 2019. 97. 4. 25-29.
 18. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., Tsuda H., Arai T., Hirose K., et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002. 25.359–64. 10.1291.25.359.
 19. Creel-Bulos C., Hockstein M., Amin N. Acute cor pulmonale in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382.e70.
 20. Shapovalov K.G., Sizonenko V.A., Burdinsky E.N. Changes in the components of vascular tone and microcirculation indices in case of frostbite of the lower extremities. Features of changing microcirculation parameters in local cold trauma of the upper limbs. *Bulletin of surgery I.I. Grekov.* 2008. 3. 67-68.
 21. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020.136(11).1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252
 22. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. 18 (4).844-847.
 23. Kanoore E., Caminos E., Ferrara G., Estenssoro E., Siles D., Cesio C., Dubin A. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care.* 2021; Feb.61.73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
 24. Shi S., Qin M., Shen B. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.*2020.
 25. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J.L. Pressure waveform analysis. *Anesth Analg.* 2018.126.1930–1933.
 26. Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Smolyakov Yu.N., Stepanov A.V. et al. "The effect of the old age protein" CCL11 chemokine on the state of the hemostasis system and cardiohemodynamic functions in women with essential hypertension. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2018. 3. 3-10.
 27. Kuznik B.I., Davydov S.O., Guseva E.S., Stepanov A.V., Smolyakov Yu.N., Fain I.V., Magen E. The effect of leukocytes on the activity of cardiovascular vascular system in women with high blood pressure. *Human physiology.* 2019. 45. 6. 76-85.
 28. Michard F., Chemla D., Teboul J.L. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care.* 2015.19(144).
 29. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z.J. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020. Mar 27. doi: 10.1111/jth.1481.
 30. Teboul J.L., Saugel B., Cecconi M. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016. 42.1350–1359.