

УДК 616.12-009.861:616-002.77:616.9-071.1

О.А. Ошлянська^{1,2}, О.М. Охотнікова¹, Л.В. Квашніна²

Судинні порушення у хворих на ревматичні хвороби після перенесеного COVID-19

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 61-67; doi 10.15574/PP.2022.91.61

For citation: Oshlyanska OA, Okhotnikova OM, Kvashnina LV. (2022). Vascular disorders in patients with rheumatic diseases who have transferred COVID-19. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 61-67. doi 10.15574/PP.2022.91.61.

Наведено узагальнені дані щодо ролі мікроциркуляторних і макроциркуляторних порушень у патогенезі COVID-19.

Акцентовано увагу на схожості клінічних і патогенетичних рис ревматичних захворювань, COVID-19 та його ускладнень.

В огляді проаналізовано і порівняно дані оцінки основних інструментальних досліджень функціонального стану судин у хворих на ревматичні захворювання взагалі та у хворих на ревматичні захворювання після перенесеного COVID-19 (капіляроскопії та оклюзійної проби). Зроблено висновок про наявність при ревматичних хворобах ендотеліальної дисфункції та її особливості в пацієнтів із ревматичними хворобами після перенесеного COVID-19.

Зазначене наводить на думку про доцільність своєчасного виявлення вторинних порушень функціонального стану судин у пацієнтів, які є реконвалесцентами COVID-19, із ревматичними хворобами і обґрунтовує використання з цією метою оклюзійної проби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ревматичні хвороби, COVID-19, судинні порушення.

Vascular disorders in patients with rheumatic diseases who have transferred COVID-19

O.A. Oshlyanska^{1,2}, O.M. Okhotnikova¹, L.V. Kvashnina²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The article briefly summarizes data on the role of micro- and macrocirculatory disorders in the pathogenesis of COVID-19.

Focused attention on similarities of clinical and pathogenetic features of rheumatic diseases, COVID-19 and its complications.

The review analyzed and compared the data of the assessment of the main instrumental studies of the functional state of blood vessels in patients with rheumatic diseases in general and in patients with rheumatic diseases who suffered from COVID-19 (capillaroscopy and occlusion test).

A conclusion was made about the presence of endothelial dysfunction in rheumatic diseases and its features in patients with rheumatic diseases after transmission of COVID-19.

This leads to the opinion about the expediency of timely detection of secondary disorders of the functional state of blood vessels in patients with rheumatic diseases who are convalescents of COVID-19, and justifies the use of an occlusion test for this purpose.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, rheumatic diseases, COVID-19, vascular disorders.

11 лютого 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно визнала пандемією коронавірус-викликане захворювання 2019 (COVID-19), що спалахнуло в грудні 2019 року в Китаї [25]. Катастрофічні наслідки хвороби та необхідність швидкого винайдення терапевтичних рішень призвели до поглиблення досліджень двох основних реакцій імунної системи на цей вірус: початкової вродженої імунної відповіді із залученням інтерферону I типу, спрямованої на ефективне стримування та знищення вірусу, і вторинної відповіді із залученням механізмів адаптивного імунітету, яка може спричинити цитокіновий шторм [58]. Показано, що остання реалізується шляхом активації макрофагів через рецептори до інтерферонів α та β з продукцією ними хемоатрактантів і прозапальних цитокінів, а також презентацією спайкових антигенів вірусу T-клітинам [58]. Останні активують B-лімфоцити, що призводить до синтезу специфічних імуноглобулінів. Проте винайдено, що водночас при COVID-19

віруси, вкриті оболонкою, здатні проникати в макрофаги через Fc-рецептори [29]. Отже, пошкодження клітин і тканин при COVID-19 відбувається як шляхом прямого руйнування вірусом, так і внаслідок неконтрольованої вторинної імунної відповіді [20].

Від початку пандемії відмічено, що діти є менш ураженою категорією. Так, уже в першому когортному дослідженні за участю 72 314 хворих на COVID-19 лише 2% випадків зареєстровані в пацієнтів віком до 19 років [9,28,57]. Припущено, що цьому можуть сприяти кілька факторів: діти подорожують рідше за дорослих, зазвичай не курять, рідше страждають на захворювання, які є фактором ризику несприятливого перебігу COVID-19 (цукровий діабет або гіпертонія) [17]. Крім того, виявлено, що верхні дихальні шляхи дітей колонізовані різними мікроорганізмами, які можуть конкурувати з коронавірусом SARS-CoV-2, а також у дітей переважає вроджена імунна відповідь, а експресія ангіотензинових рецепторів відріз-

няється від дорослих [10,11,30,38]. Нарешті, припущено, що вакцинопрофілактика, більш інтенсивна в дитинстві, може забезпечити захисний ефект і проти COVID-19. Ефективність вакцинації проти керованих дитячих інфекцій щодо COVID-19 пояснюється антигеннеспецифічною імунною відповіддю, яка непередбачувана за силою внаслідок індивідуальних особливостей дозрівання імунної системи [11].

Під час аналізу клінічної картини виявлено, що основні клінічні характеристики COVID-19 (лейкопенія, тромбоцитопенія, міокардит та інтерстиціальна пневмонія) часто нагадують такі ревматичні захворювання, як системний червоний вовчак і системна склеродермія [17]. Крім того, значна частка деяких поширених ревматичних захворювань (системний ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак і хвороба Кавасакі) можуть ускладнюватися вторинним гемофагоцитарним синдромом — синдромом активації макрофагів (SAM) [43], який клінічно дуже схожий на прояви цитокінового шторму у хворих на COVID-19. Проте цитокіновий шторм, пов'язаний з COVID-19, незважаючи на певні спільні риси з SAM (високий вміст феритину, С-реактивного білка, лактатдегідрогенази, цитопенія), клінічно відрізняється зменшенням швидкості осідання еритроцитів і виразною руйнацією лімфоїдної тканини [4,15,24,36,45,61].

Другою схожістю COVID-19 із ревматичними хворобами є розвиток імунотоксичного васкуліту з оклюзією кровоносних судин, який нагадує поліартеріт, пов'язаний з гепатитом В [23]. Шкірні прояви COVID-19 також імітують ревматичні захворювання (плямисте та лівеїдне висипання, пурпура) і прояви інтерферонопатій (озноблення при STING-асоційованому васкуліті, акроішемію при дефіциті аденозиндезамінази-2 тощо) [8]. Припущено, що мутації, які призводять до розвитку інфламасомних порушень при автозапальних хворобах (сімейна середземноморська лихоманка або асоційовані з кріопірином періодичні синдроми), можуть дозволити упередити тяжкі прояви COVID-19 за аналогією з туберкульозом або чумою в минулому, тоді як мутації в інших генах, таких як ген нод-лайн-рецепторів NLRC4, зумовлюють схильність до рецидивів SAM [5,18,50].

Ще однією дивовижною особливістю перебігу COVID-19, що зближувала його з ревматичними хворобами, постав розвиток Кавасакі-подібних синдромів — мультисистемного

запального синдрому в дітей (MIS-C), основним проявом якого є гіперзапалення, що має наслідком ревматичноподібну поліорганну патологію із суттєвим порушенням функції серця [49].

Наслідки гострої інфекції COVID-19 (так званій постковідний синдром) не залежать від тяжкості симптомів самого COVID-19. Їхні прояви включають не тільки втому, м'язову слабкість, тривогу або депресію, але й тяжчі ускладнення (такі як міозит, нейропатія, артропатія та різноманітні аномалії м'яких тканин), які також дуже схожі на ревматичні хвороби [55]. Деякі шкірні прояви у вигляді «обмороження» притаманні переважно пацієнтам молодшого віку після малосимптомного COVID-19 [55]. Гістопатологічні дослідження свідчать про наявність у таких випадках лімфоцитарного васкуліту з ознаками ендотеліального пошкодження, що також є аналогічним васкулопатіям при ревматичних хворобах [14].

Широко обговорювалося питання, чи зростає ризик тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які отримують імуносупресивну терапію. Аналіз даних створених реєстрів показує, що факторами ризику розвитку тяжких ускладнень COVID-19 було призначення високих доз кортикостероїдів і циклофосфаміду [41], тоді як решта протиревматичних засобів не мали вірогідного негативного впливу на його перебіг. Це пояснюється тим, що в більшості хворих на ревматичні хвороби існує певний ступінь контролю захворювання, який означає баланс між імунною дизрегуляцією (автоімунітет/автозапалення) та імуносупресією на тлі терапії [17].

Виявлені під час перших спостережень хворих на COVID-19 тромбоемболічні ураження серця і легенів, м'язові порушення, гіпербілірубінемія, випадки аваскулярного некрозу голівок стегнових кісток [2] навели науковців на думку, що патогенез порушень ендотеліальних бар'єрів, коагуляції та фібринолізу аналогічний вторинному антифосфоліпідному синдрому. Уже перші дослідження показали, що деякі автоантитіла, такі як антикардіоліпінові, антитіла до β 2-глікопротеїну-1 та вовчаковий антикоагулянт, виявлялися у чверті пацієнтів із COVID-19. Подальші дослідження показали, що в третини хворих циркулюють і інші автоантитіла (34,5% — антинуклеарні, 6,9% — антинейтрофільні цитоплазматичні тощо) [54]. Тому подальшого дослідження потребує питання зростання ризику розвитку вторинних рев-

матичних захворювань і вторинного антифосфоліпідного синдрому внаслідок процесів антигенної мімікрії при COVID-19.

Доведено, що значним внеском у тромбогенез при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція внаслідок ендотеліїту, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та активація тромбоцитів [1].

Даними аналізу численних описів аутопсій та біопсій показано, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногену, сприяє агрегації тромбоцитів, масивному вивільненню фактора Віллебранда та ініціації коагуляційного каскаду [40,53,56]. Каскадна активація коагуляції призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [34]. Водночас зруйновані ендотеліальні клітини викидають інтерлейкін-6, який знову посилює імунну відповідь навіть до розгортання симптомокомплексу цитокінового шторму [35].

Порушення коагуляції у хворих на COVID-19 призводять до гіперв'язкості крові [32], яка не тільки спричиняє нову хвилю тромбоутворення, але й викликає вторинне пошкодження ендотелію [35]. Визначальним фактором в'язкості крові є вміст фібриногену, високі рівні якого притаманні хворим на COVID-19 [6,21,42], а зростання співвідношення фібриногену до альбуміну постає провісником прогресування захворювання [6]. Зростання в'язкості крові супроводжується порушенням ламінарного потоку крові та розвитком артеріальних і венозних оклюзій [1].

Поряд із цим тромбоцити активуються через ангіотензин-II-рецептори, їхня дегрануляція спричиняє зростання їхньої агрегації до ендотелію. Активація Mas-рецепторів тромбоцитів при COVID-19 призводить до звільнення оксиду азоту та зростання розщеплення брадикініну [19]. Активація комплементу при COVID-19 є невід'ємною частиною посилення тромбоутворення на різних його етапах [31,44].

Крім того, запальні цитокіни (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6) індукують синтез білків гострої фази печінкою, включаючи фібриноген, тим самим посилюючи гіперкоагуляцію при COVID-19 [16], а інтерлейкін-17 призводить не тільки до мікроциркуляторних порушень, але й до посилення жорсткості крупних судин [33]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтро-

філи і моноцити, прилипаючи до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій [13]. Виникаючі проадгезивні та протромботичні ефекти стимулюють подальшу адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, що викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення капілярного кровотоку. Цьому сприяє зниження антикоагуляційного потенціалу антитромбіну III і антигену протеїну S, спостережене у хворих на COVID-19 [39].

Зазначені судинні та коагуляційні порушення, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів, що обґрунтовує доцільність проведення аналогічних досліджень у дітей.

У зв'язку з виявленням значущої ролі в патофізіології COVID-19 цитокінових порушень, здатних викликати ендотеліальну дисфункцію, припущено, що всі ендотеліальні біомаркери можуть бути корисні у стратифікації ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із COVID-19 [59].

Сьогодні вже існують численні субклінічні предиктори серцево-судинних захворювань [7], серед яких є біохімічні маркери крові, що можуть визначити функцію ендотелію прямо або опосередковано (окислені ліпопротеїди низької щільності, рівень кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту тощо) та параметри інструментальних методів оцінки функціонального стану крупних і дрібних судин. Серед них найвідомішим лабораторним маркером є оксид азоту. Виявлене значне зниження експресії ендогенної синтетази оксиду азоту при COVID-19 зменшує захисний ефект проти пошкодження органів, поряд із цим гіперактивація її індукційного ізоферменту спричиняє перекисне окислення ліпідів і апоптозу клітин [27].

Для інструментальної оцінки ендотеліальної дисфункції та жорсткості крупних судин використовується оклюзійна проба. Її основне призначення полягає в провокації постоклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. Уперше реактивна гіперемія описана в літературі німецьким патологом Юлієм Конгеймом у 1872 р. як почервоніння шкіри після зняття артеріальної оклюзії, а в 1992 р. групою Давида Целермаєра проведена кількісна оцінка реактивної гіперемії за допомогою ультразвукового вимірювання постоклюзійного приросту діаме-

тра плечової або стегнової артерії [48]. Основний параметр оклюзійної проби — це оцінка за допомогою відсоткового збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком — потік-опосередкована дилатація (FMD). Принцип методики полягає в тому, що після припинення кровопостачання в тканинах накопичуються метаболіти, які призводять до компенсаторного розширення судин після відновлення кровообігу. У цей час механічна деформація шару ендотеліоцитів активує калієві та хлоридні канали, G-білки, що призводить до зростання вмісту внутрішньоклітинного кальцію та секреції вазодилаторів (переважно оксиду азоту, ендотеліального гіперполяризаційного фактора, простагліну). І навпаки, зменшення напруги стимулює продукцію вазоконстриктора ендотеліну-1. Величина вазодилаторної відповіді пропорційна кількості вазодилаторів та їхньому співвідношенню з кількістю вазоконстрикторів. На величину постоклюзійної дилатації впливає одночасно ступінь тиску крові, біодоступність ендотелію для вазоактивних речовин; концентрація кальцію; кінцева зміна діаметра судини. Постоклюзійні реакції макро- та мікросудин обумовлені різними механізмами регуляції, на відміну від мікроциркуляторних порушень, вимірювання потокозалежної вазодилатації більшою мірою відображає продукцію оксиду азоту. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати функціональні здатності крупних судин.

Попередні дослідження показали, що у хворих на системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит дорослих за оцінкою оклюзійної проби спостерігається збільшення жорсткості крупних судин, яке пропорційне віку, ступеню артеріальної гіпертензії, залежить від наявності у хворого діабету та порушень функції нирок і від застосування кортикостероїдів [48].

Деякі дослідження виявили, що за даними оклюзійної проби в дітей після хвороби Кавасакі розвивається системна ендотеліальна дисфункція, причому ці порушення мають системний характер і тривало зберігаються, незважаючи на нормалізацію даних ангіографії та відсутність аневризм коронарних артерій. У таких випадках ендотеліальна дисфункція великих артерій мо-

же бути важливою ланкою атерогенного процесу та предиктором розвитку коронароспазму [60].

У дорослих людей з хворобою Кавасакі в анамнезі в дитинстві навіть через 24 роки в середньому японські дослідники виявили аналогічні ознаки ендотеліальної дисфункції [37].

Гіперзапалення, активація комплементу, пошкодження мікросудин, виявлені в пацієнтів із MIS-C, є відомими причинами ендотеліальної дисфункції, дисфункції міокарда лівого шлуночка та серцевої недостатності. За оцінкою вимірювання розширення потоком крові діаметра плечової артерії, діти з MIS-C так само, як і після хвороби Кавасакі, мали нижчу дилатацію артерій та зниження значень деформації й розтяжності аорти, що свідчить про зростання її жорсткості [12].

У дорослих осіб, що нещодавно перехворіли на COVID-19, крім зростання жорсткості крупних судин, за даними оклюзійної проби, відмічено ще й збільшення ригідності артеріальної стінки за методом аппланаційної тонометрії та об'ємної сфігмографії, а також локальної жорсткості сонних артерій і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів [3].

Дисфункція ендотелію в дорослих, які перенесли COVID-19, зі зменшенням опосередкованого кровотоку плечової артерії у відповідь на гіперемію зберігається протягом тривалого часу. Навіть майже через рік (середній термін проведення дослідження — 327 днів після встановлення діагнозу) потік-опосередкована дилатація була значно нижчою, хоча і не залежала від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Зазначений показник зворотно корелював із сироватковими рівнями прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин α), що вказувало на те, що хронічне запалення ендотелію низького ступеня може зберігатися протягом тривалого часу після одужання від COVID-19, а ендотеліальна дисфункція може зберігатися ще довше [59].

Серед інших інструментальних методів оцінки функції ендотелію можна перерахувати фотоплетизмографію, периферичну артеріальну тонометрію та лазерну доплерівську флоуметрію, які можуть розглядатися як скринінгові [47], та оцінку швидкості пульсової хвилі. Застосування тонометрії периферичних артерій з реактивною гіперемією (RH-PAT) дає змогу автоматично розрахувати індекс реактивної гіперемії периферичних судин і прогнозувати серцево-судинні події. Простими способами визна-

чення ендотеліальної дисфункції вважаються оцінка товщини інтима-медіа сонної артерії (яка при нормальному стану ендотелію дорівнює не більше 0,9 мм і відображає її анатомічну структуру) та візуалізація сітківки (вимірювання центрального артеріолярного та венулярного еквівалентів, оцінка їх співвідношення).

Дисфункція дрібних судин, що називається мікроангіопатією, має важливе значення в розвитку ревматичних захворювань. Простота, безпечність і неінвазивність капіляроскопії нігтьової складки є неоціненними для виявлення мікроциркуляторних порушень у хворих на ревматичну патологію із синдромом Рейно і є високоспецифічним тестом для скринінгу розладів захворювань спектра склеродермії, моніторингу та прогнозування залучення до патологічного процесу внутрішніх органів [52]. Одне з досліджень проаналізувало результати капіляроскопії нігтьової складки у хворих на ревматичну патологію із синдромом Рейно та мікроангіопатією і довело наявність позитивних кореляцій між її показниками, рівнями вітаміну D₃, білків гострої фази в сироватці крові, вільного тироксину [26].

Деякі автори (Natalello та ін., 2021), оцінюючи капіляроскопію в дорослих після COVID-19, зазначили, що кількість розширених і звивистих капілярів була вірогідно більшою, тоді як інші (Çakmak, 2021) спостерігали зменшення абсолютного капілярного числа нігтьової складки, статистично значущі відмінності в щільності капілярів, капілярні розгалуження, мікрокровови-

ливи та неоангіогенез. Проте, за даними Alberto Sulli, капіляроскопія в дітей, які перенесли COVID-19, на тлі зменшення числа капілярів не показала крововиливів і неоангіогенезу та не виявила аваскулярних зон, характерних для системної склеродермії [51].

За даними попередніх досліджень [46], які порівнювали результати капіляроскопії та оклюзійної проби у хворих на ревматичні хвороби, не виявлено суттєвих кореляцій між їхніми показниками. Оскільки у хворих на ревматичні хвороби спостерігалися суттєві зміни показників капіляроскопії, тоді як показники оклюзійної проби суттєво не відрізнялися від нормальних значень, а в пацієнтів після COVID-19, навпаки, відмічалися переважно порушення оклюзійної проби, то це дає змогу побачити потенційну можливість відокремити судинні порушення у хворих із ревматичною патологією, які перенесли COVID-19, від проявів самої ревматичної патології завдяки використанню саме оклюзійної проби. Зазначене потребує проведення відповідних досліджень.

Пандемія COVID-19 поставила низку численних питань перед лікарями світу. Особливими проблемами постали розвиток після COVID-19 патології, яка за патогенезом і клінічними проявами найбільш походить на ревматичну [22]. Основним механізмом її розвитку є порушення функціонального стану судин, які потребують подальшого вивчення в дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020, Jul 11). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*. 39: 2529–2543.
- Alkindi F, Nokhatha SA, Alsejari K, Hip R. (2022, Mar). Arthritis and Avascular Necrosis After Severe COVID-19 Infection: A Case Report and Comprehensive Review of Literature. *EMJ*. 7 (1): 48–55. doi: 10.33590/emj/21-00261.
- Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV i dr. (2022). Vliyanie infektsii SARS-CoV-2 na strukturno-funktsionalnyie svoystva arteriy. *University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2*. [Авдеева ИВ, Полежаева КН, Бурко НВ и др. (2022). Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. *University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2*]. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-2.
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E et al. (2020). COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
- Basatneh R, Vlahovic TC. (2020). Addressing the question of dermatologic manifestations of SARS-CoV-2 infection in the lower extremities: a closer look at the available data and its implications. *J Am Podiatr Med Assoc*. doi: 10.7547/20-074.
- Bi X, Su Z, Yan H et al. (2020). Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets: 1–6*. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
- Bonetti Piero O, Pumper Geralyn M et al. (2004). Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 44: 11.
- Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M et al. (2020). Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.16544.
- Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. doi: 10.1111/apa.15271.

10. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I et al. (2020). The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child & Adolescent Health*. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30135-8.
11. Chen J JQ, Xia X, Liu K et al. (2020). Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 19 (7): e13168. doi: 10.1111/ace1.13168.
12. Çiftel M, Ateş N, Yılmaz O. (2022). Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. *European Journal of Pediatrics*. 181: 91–97.
13. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction *Front. Physiol.* 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
14. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riano M et al. (2020). SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 183: 729–737.
15. Cron RQ, Chatham WW. (2020). The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheumatol*. doi: 10.3899/jrheum.20033.
16. De Andrade SA, de Souza DA, Torres AL et al. (2022, Jun 3). Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis *Front. Cell. Infect. Microbiol, Sec. Clinical Microbiology*. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.
17. Ezgi Deniz Batu, Seza Ozen. (2020). Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology *Rheumatology International*. 40: 1193–1213. doi: 10.1007/s00296-020-04612-6.
18. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A et al. (2020). Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
19. Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC et al. (2008). The antithrombotic effect of angiotensin-(1–7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med*. 14: 28–35. doi: 10.2119/2007-00073.Fraga-Silva.
20. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virology*. 35 (3): 266–271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
21. Han H, Yang L, Liu R et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 58: 1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
22. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A et al. (2020). Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. *Balkan Med J*. 37: 184–188.
23. Hedrich CM. (2020). COVID-19-considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol*. 214: 108–420. doi: 10.1016/j.clim.2020.10842.
24. Henter JI, Horne A, Arico M et al. (2007). HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for 1210 *Rheumatology International*. 40: 1193–1213. *Pediatr Blood Cancer*. 48: 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
25. Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Kapten K, Orczyk K, Smolewska E. (2021). The effect of vitamin D3 and thyroid hormones on the capillaroscopy-confirmed microangiopathy in pediatric patients with a suspicion of systemic connective tissue disease—a single-center experience with Raynaud phenomenon. *Rheumatology International*. 41: 1485–1493. doi: 10.1007/s00296-021-04919-y.
27. Lapi D, Stornaiuolo M, Sabatino L et al. (2020). The pomace extract taurisolo protects rat brain from ischemia-reperfusion injury. *Front. Cell. Neurosci*. 14: 3. doi: 10.3389/fn-cel.2020.00003.
28. Lee PI, Hu YL, Chen PY et al. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
29. Liu L, Wei Q, Lin Q et al. (2019). Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 4 (4): e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
30. Liu Y, Yan LM, Wan L et al. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
31. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
32. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet Lond*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
33. Marder W, Khalatbari S, Myles JD et al. (2011, Sep). Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 70 (9): 1550–1555. doi: 10.1136/ard.2010.148031.
34. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2: e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
35. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
36. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. (2020). Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. doi: 10.1111/his.14134.
37. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. (2008). Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 167: 189–196. doi: 10.1007/s00431-007-0452-9.
38. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L et al. (2019). Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA*. doi: 10.1073/pnas.19110-83116.
39. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *JTH*. 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
40. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
41. Price E, MacPhie AE, Kay BL et al. (2020, May 5). Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shield-

- ing during the COVID-19 pandemic *Clinical Medicine Publish Ahead of Print*. doi: 10.7861/clinmed.2020-0149.
42. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. doi: 10.1111/jth.14854.
 43. Ravelli A, Davi S, Minoia F et al. (2015). Macrophage activation syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 29: 927–941. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010.
 44. Risitano AM, Mastellos DC, Huber–Lang M et al. (2020). Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 20: 343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
 45. Rodriguez–Morales AJ, Cardona–Ospina JA, Gutierrez–Ocampo E et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.10162-3.
 46. Roustit M, Simmons GH, Baguet J-P, Carpentier P, Cracowski J-L. (2008, Jul). Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 35 (8): 1576–1583.
 47. Ruwald JM, Jacobs C, Scheidt S et al. (2019, Dec). Laser-based Techniques for Microcirculatory Assessment in Orthopedics and Trauma Surgery Past, Present, and Future *Annals of Surgery*. 270: 6.
 48. Sagaydachnyi AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
 49. Son MBF, Friedman K. (2021, Apr). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. URL: <https://www.upToDate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
 50. Sonmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA et al. (2020). A clinical score to guide in decision making for monogenic type I. IF Nopathies. *Pediatr Res*. 87: 745–752. doi: 10.1038/s4139-0-019-0614-2.
 51. Sulli A, Gotelli E, Bica PF et al. (2022, Jan). Detailed video-capillaroscopic microvascular changes detectable in adult COVID-19 survivors. *Microvascular Research*. 142: 104361. doi: 10.1016/j.mvr.2022.104361.
 52. Tavakol ME, Alimohammad Fatemi, Karbalaie A et al. (2015). Naifold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Article ID 974530. doi: 10.1155/2015/974530.
 53. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. *J Biomed Biotechnol*. 2012: 208108. doi: 10.1155/2012/208108.
 54. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H et al. (2020, Jun 24). Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009.
 55. Wahezi DM, Peskin M, Tanner T. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on the field of pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol*. 33: 446–452. doi: 10.1097/BOR.0000000000000814.
 56. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.
 57. Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 58. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
 59. Yi–Ping Gao, Wei Zhou, Pei–Na Huang et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front. Med*. 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033.
 60. You–Bin Deng, Hui–Juan Xiang, Qing Chang, Chun–Lei Li. (2002). Evaluation by High-Resolution Ultrasonography of Endothelial Function in Brachial Artery After Kawasaki Disease and the Effects of Intravenous Administration of Vitamin C. *Circ J*. 66: 908–912.
 61. Zhan J, Deng R, Tang J et al. (2006). The spleen as a target in severe acute respiratory syndrome. *FASEB J*. 20: 2321–2328. doi: 10.1096/fj.06-6324com.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., професор каф. педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.
Стаття надійшла до редакції 19.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.