

УДК 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105

Ю. С. АНДОЖСКАЯ

Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: Andozhskaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.07.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Введение. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют эндотелиальную дисфункцию и более высокий риск тяжелого течения COVID-19 и тромботических осложнений. Ассоциированный эндотелиит, вызванный проникновением вируса, цитокиновым штормом, ведет к высвобождению тканевого фактора, образованию избытка тромбина и фибрина и тромбообразованию. **Цель** – выявить возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВЧУЗДГ) для оценки микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, и оценить состояние микроциркуляторного русла до и после лечения Сулодексидом у этих пациентов. **Материалы и методы.** Были обследованы 49 пациентов сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме месяц назад, в возрасте 20–80 лет. Средний возраст – 48 лет. I группа – 24 пациента, получавших профилактическую дозировку ПОАК в течение 1 месяца после COVID-19, группа II – 25 пациентов, без профилактической терапии. С помощью ВЧУЗДГ и датчика 25 МГц исследовали ногтевое ложе I пальца верхней конечности. Анализ доплерограмм выполняли по форме и спектру кривых. Контрольное обследование проводилось через 4 недели после курса терапии. **Результаты.** У больных, перенесших COVID-19, выявлено обеднение спектральных характеристик по сравнению с доплерограммами здоровых лиц. Регистрировалась преимущественно красная часть спектра, соответствующая более быстрым частицам. Медленнодвигающиеся частицы, соответствующие более светлой части спектра, практически не регистрировались. У пациентов, получавших профилактику ПОАК, амплитудные показатели были более высокие. Одновременно выявлено значительное увеличение Д-димера, антитромбина III, РФМК. Остальные показатели коагулограммы были в пределах нормы до и после лечения. После курса терапии Сулодексидом спектральные характеристики и показатели коагулограммы нормализовались. **Заключение.** ВЧУЗДГ позволяет выявить стаз капиллярного кровотока, появление шунтирующего кровотока, что соответствует микротромбозу. Показатели микроциркуляции у больных, перенесших COVID-19, улучшились после курса профилактической терапии Сулодексидом.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, тромбоз, Сулодексид, COVID-19

Для цитирования: Андожская Ю. С. Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):101–105. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105.

UDC 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105

Yu. S. ANDOZHSKAYA

The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: Andozhskaya@mail.ru

Received 03.07.21; accepted 05.11.21

Summary

Introduction. Patients with cardiovascular diseases have endothelial dysfunction and a higher risk of severe course of COVID-19, and thrombotic complications. Associated endotheliitis caused by virus penetration and cytokines storm leads to the release of tissue factor, the formation of excess thrombin and fibrin and thrombosis. **The aim.** To identify the potential of high-frequency ultrasound Dopplerography (HFUDG) for the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with cardiovascular profile and to assess the microcirculatory bed condition before and after treatment with sulodexide. **Materials and methods.** 49 patients recovered from moderate-severe COVID-19 one month ago, aged 20–80, were examined. 24 patients, received prophylaxis with POACs for 1 month, formed group I, group II – 25 patients without prophylaxis.

The nail bed of the upper limb 1st finger was examined using HFUDG and a 25 MHz sensor. Shape and spectrum of curves taken from dopplerograms were analyzed. The control examination was performed 4 weeks after therapy. **Results.** In patients after COVID19, depletion of spectral characteristics was revealed in comparison with dopplerograms of healthy individuals. The predominantly red part of the spectrum corresponding to the fastest particles was recorded. Slow-moving particles corresponding to the lighter part of the spectrum were nearly non-existent. In patients administrated POAC prophylaxis, amplitude indices were higher. Significant increase in D-dimer, antithrombin III, and soluble fibrin monomer complexes (SFMC) was also detected. The remaining parameters of the coagulogram were within the norm before and after treatment. After a course of sulodexide therapy, the spectral characteristics and coagulogram parameters returned to normal. **Conclusion.** HFUDG allows to detect stasis of capillary blood flow, the appearance of shunt blood flow corresponding to microtrombosis. Microcirculation indicators in post-COVID-19 patients improved after a course of preventive therapy with sulodexide.

Keywords: microcirculation, endothelial dysfunction, thrombosis, sulodexide, COVID-19

For citation: Andozhkaya Yu. S. The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(4):101–105. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105.

Введение

Новая коронавирусная инфекция в 2020 г. признана ВОЗ пандемией. Отсутствие истории течения этого заболевания, данных рандомизированных исследований часто затрудняет правильный выбор тактики лечения и назначения адекватной профилактики у больных, перенесших COVID-19. Имеется большое количество публикаций, указывающих на выраженное влияние дисфункции эндотелия на развитие и прогрессирование этого малоизученного заболевания [1–5]. Прогрессирование дисфункции эндотелия неизбежно связано с развитием коагулопатии и другими нарушениями в системе гемостаза, что чаще всего клинически проявляется микротромбообразованием [6–10].

Коморбидные пациенты, имеющие сердечно-сосудистые заболевания и эндотелиальную дисфункцию, имеют высокий риск более тяжелого течения COVID-19 и последующих тромботических осложнений. Клинически это может проявляться кардиомиопатией, ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА), тромбозом в легких *in situ*, инсультом, артериальными тромбангиитами, редко – артериальными периферическими тромбозами, микрососудистыми тромбозами (в легких, печени, почках, головном мозге и т. д.), слабо выраженным ДВС-синдромом. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии тяжелых осложнений у больных сердечно-сосудистого профиля недооценена. В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. SARS-CoV-2 вызывает ассоциированный эндотелиит – повреждение эндотелия, вызванное проникновением вируса и цитокиновым штормом. Эндотелиит ведет к высвобождению

тканевого фактора, что влечет образование избытка тромбина и фибрина, вырабатывающихся в организме в ответ на повреждение эндотелия, что влечет за собой такой негативный побочный эффект, как тромбообразование.

Цель – выявить возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки периферических микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, и оценить состояние микроциркуляторного русла до и после лечения Сулодексидом у этих пациентов.

Материалы и методы исследования

С сентября 2020 г. по апрель 2021 г. были обследованы 49 пациентов от 20 до 80 лет. Средний возраст составил 48 лет, из них 14 мужчин и 35 женщин.

Критерии включения. Больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, имевшие положительный ПЦР-тест при регистрации заболевания и получившие отрицательный ПЦР-тест за 1–1,5 месяца до обращения. Согласно представленным документам, пациенты получали лечение согласно схемам, рекомендованным Минздравом России на тот период времени для среднетяжелого течения [11–13]. Пациенты, страдающие одним из перечисленных заболеваний: гипертоническая болезнь II, стабильная ишемическая болезнь сердца, асимптомный атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз брахиоцефальных артерий (подтвержденным инструментальными методами исследования), пациенты, имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризи-



Рис. 1. Отечность стопы, у больной перенесшей COVID-19
Fig. 1. Foot edema in post-COVID-19 patients



Рис. 2. Усиление сосудистого рисунка, у больного перенесшего COVID-19
Fig. 2. Increased vascular pattern in a patient with COVID-19

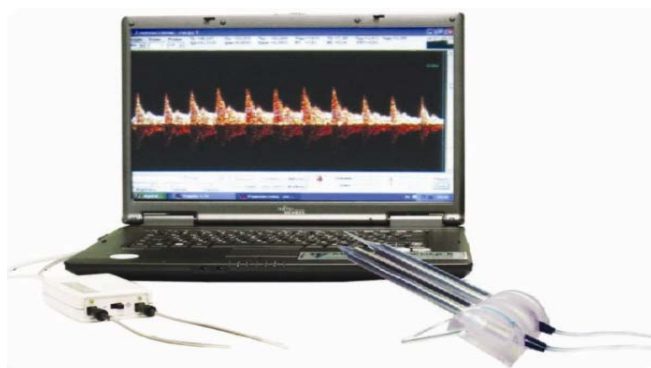


Рис. 3. Высокочастотный ультразвуковой доплерограф
Fig. 3. High-frequency ultrasonic Doppler



Рис. 4. Датчик 25 МГц
Fig. 4. 25 MHz sensor

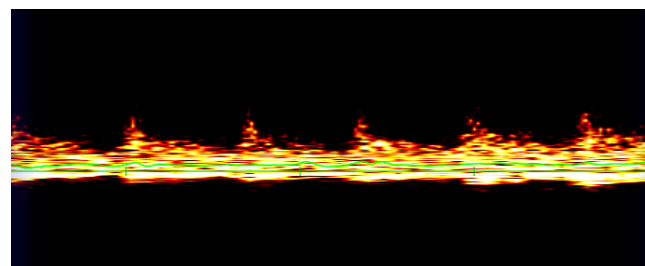
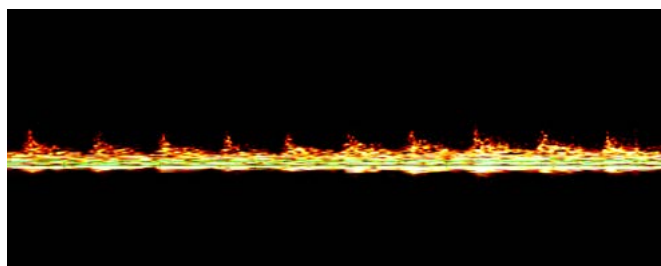
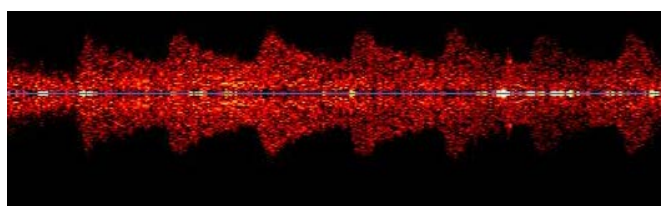
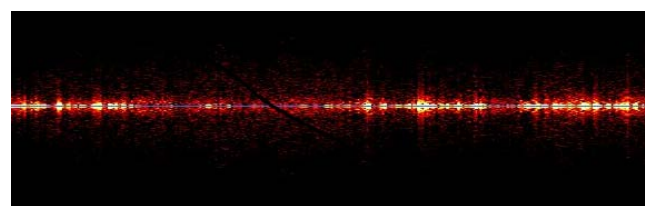


Рис. 5. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом валике I пальца верхней конечности у здоровых лиц [14]
Fig. 5. Examples of Doppler images registered from the microcirculatory bed of the 1st finger of the upper limb in healthy individuals [14]



a

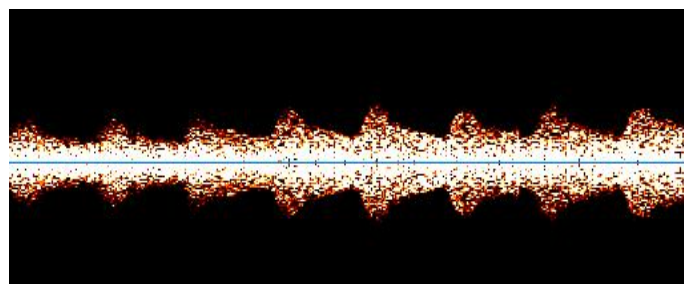


б

Рис. 6. Пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом валике I пальца кисти у пациента, перенесшего COVID-19, получавшего Эликвис 5 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца (пациент № 1) (*a*); пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом ложе I пальца кисти, у пациента, перенесшего COVID-19, не получавшего профилактики ПОАК (пациент № 2) (*б*)

Fig. 6. Example of a Doppler image registered from the nail bed of the 1st finger of the hand on the post-COVID-19 patient administered by eliquis 5 mg 2 times a day for 1 month (patient № 1) (*a*); example of a Doppler image registered from the nail bed of the 1st finger of the hand, on the post-COVID-19 patient did not receive prophylactic with DOAC (patient № 2) (*б*)

Пациент № 1



Пациент № 2

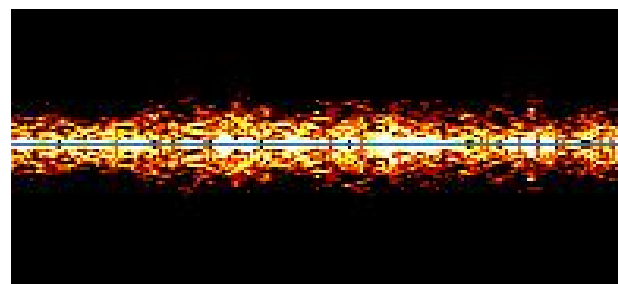


Рис. 7. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом ложе I пальца кисти у пациентов, перенесших COVID-19, после профилактического курса терапии Сулодексидом по 500 ЛЕ 2 раза в день за час до еды

Fig. 7. Examples of Doppler images registered from the nail bed of the 1st finger of the hand, on post-COVID-19 patient, after a preventive course of sulodexide therapy, 500 MU – 2 times a day an hour before meals

Сравнительные показатели некоторых параметров коагулограммы у пациентов, перенесших COVID-19, до и после лечения Сулодексидом

Comparative indicators of some coagulogram parameters in post-COVID-19 patients before and after treatment with sulodexide

Показатель	До курса лечения Сулодексидом, М±m	После курса лечения Сулодексидом, М±m (p)
Д-димер мг/л	1,57±0,44	0,48±0,03 (p<0,05)
РФМК количественный, г/л ·10 ⁻²	10,05±0,22	5,18±0,39 (p<0,05)
Фибриноген, г/л	4,74±0,59	2,73±0,23 (p<0,05)
Антитромбин III, %	112,55±0,54	99,56±0,61 (p<0,05)

рующие операции на артериях нижних конечностей, варикозную болезнь.

Критерии исключения. Пациенты, имеющие следующие заболевания: сахарный диабет, наследственная тромбофилия, онкологическая патология, не излеченная радикально к моменту обращения, острый тромбоз магистральных сосудов (артериальный и венозный), острые воспалительные заболевания

Больные были разделены на группы: I группа – 24 человека, которым после получения отрицательного результата ПЦР была назначена профилактика ингибиторами Ха-фактора в профилактической дозировке в течение 1 месяца, и группа II – 25 человек, которым профилактическая терапия до момента обращения к нам не была назначена, что, видимо, объясняется тем, что только в 10-ю версию рекомендаций по лечению и профилактике COVID-19 были добавлены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в профилактических дозах для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [12].

С помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа (рис. 3) и датчика 25 МГц (рис. 4) исследовали ногтевое ложе I пальца верхней конечности.

Анализ доплерограмм выполняли по форме и спектру кривых. Контрольное обследование проводилось через 4 недели после назначения терапии: Сулодексид 500 ЛЕ за час до еды 2 раза в сутки.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с использованием пакета статистических программ «Statistica». Характеристики показателей описывали в виде «среднее арифметическое ± стандартное отклонение». Для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании у групп пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было выявлено обеднение спектральных характеристик по сравнению с доплерограммами, регистрируемыми у пациентов контрольной группы (рис. 5). У групп I и II регистрировалась преимущественно красная часть спектра (рис. 6, а, б). Более медленные частицы у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, практически не регистрировались. Доплерограммы пациентов I группы, получавшую профилактику ПОАК (рис. 6, а), имели более высокие амплитудные показатели, по сравнению с группой

II пациентов, не получавших профилактического лечения ПОАК (рис. 6, б), однако и у них регистрировалось обеднение спектральных характеристик.

Одновременно у пациентов I и II групп было выявлено 4–5-кратное увеличение РФМК, Д-димер был в 2–2,5 раза выше нормы, антитромбин III был в 1,5 раза выше нормы (таблица). Остальные показатели коагулограммы (МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбин по Квику, протромбиновое время, время свертывания, время кровотечения) были в пределах референтных значений как до, так и после лечения. При повторном обследовании через 4 недели после проведения курса терапии Сулодексидом спектральные характеристики нормализовались (рис. 7), также нормализовались показатели коагулограммы (таблица).

После проведенного курса лечения Сулодексидом у пациентов I и II групп уменьшались периферические отеки, исчезало чувство тяжести в подколенной области, пациенты не жаловались на парестезии, исчезало чувство жжения, сохранялось усиление сосудистого рисунка на поверхности кожи.

Согласно доплерографическим критериям, наиболее быстрые частицы,двигающиеся в потоке, имеют более темную окраску (красная часть спектра) и наиболее удалены от изолинии. Медленные частицы отображаются на доплерограмме как более светлые (желтая часть спектра), идут вдоль изолинии и характеризуют пристеночную область сосуда [15]. Учитывая, что отображение быстрых частиц в спектре при исследовании микроциркуляторного ложа и согласно полученной доплерографической картине (пациент № 1) соответствует шунтирующему кровотоку большой скорости, и отсутствие медленной части спектра – стаз капиллярного кровотока, свидетельствует об отсутствии нормальной микроциркуляции у лиц, перенесших COVID-19, связанной, прежде всего, с системным поражением эндотелия – системным эндотелиитом. Выявленные изменения в совокупности с изменениями в системе гемокоагуляции, подтвержденными данными коагулограммы, клинически соответствуют микротромбозу.

Сулодексид – препарат с доказанной эффективностью, восстанавливает функциональную целостность эндотелия сосудов, замещая поврежденные микроучастки поверхности клеток, что было доказано ранее многочисленными публикациями [16–19], препятствует избыточной реакции эндотелия на агрессию вируса.

Применение Сулодексида у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, позволило улучшить показатели микроциркуляции,

нормализовать показатели коагулограммы и улучшить состояние пациентов.

Заключение

Исследование ногтевого ложа с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяет выявить стаз капиллярного кровотока, появление шунтирующего кровотока, что соответствует микротромбозу. Показатели микроциркуляции у больных, перенесших COVID-19, улучшились после курса профилактической терапии Сулодексидом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020;(383):120–128. Doi: 10.1056/nejmoa2015432.
2. Alvarado-Moreno JA, Majluf-Cruz A. COVID-19 and dysfunctional endothelium: the mexican scenario // *Arch. Med. Res.* 2020. Doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.
3. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases // *Br. J. Dermatol.* 2020. Doi: 10.1111/bjd.19327.
4. Cure E, Cure MC. COVID-19 May predispose to thrombosis by affecting both vascular endothelium and platelets // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;(26):1076029620933945.
5. Frolidi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): gender and age influences // *Med. Hypotheses.* 2020;(144):110015. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110015.
6. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J. Clin. Virol.* 2020;(127). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195278/> (accessed: 23.10.2021).
7. Han H, Yang L, Lui R et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Chem. Lab. VMed.* 2020. Doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
8. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv.* 2020;4(12). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322961/> (accessed: 23.10.2021).
9. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817> (accessed: 23.10.2021).
10. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J. Thromb Haemost.* 2020;18(4):786–787. Doi: 10.1111/jth.14781.
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 10.2. Версия 8 (03.09.2020). [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 10.2. Versiya 8 (03.09.2020). (In Russ.)].
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 10.1, 10.2.-2. Версия 9 (26.10.2020). [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 10.1, 10.2.-2. Versiya 9 (26.10.2020). (In Russ.)].
13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 8.1, 8.2.-2. Версия 10 (08.02.2021). [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 8.1, 8.2.-2. Versiya 10 (08.02.2021). (In Russ.)].
14. Андожская Ю. С., Гурина М. Б., Васина Е. Ю. Со-временные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 1(3). – С. 52–59. [Andozhskaya YuS, Girina MB, Vasina EY. Sovremennyye metody` ocenki mikrocirkulyacii v e`fferentnoj terapii pri lechenii bol`ny`x s aterosklerozom // Regional`noe krovoobraeniye i mikrocirkulyaciya. 2002;1(3):52–59. (In Russ.)].
15. Артюшенко Н. К., Гурина М. Б., Шалак О. В. и др. Ультразвуковая доплерография сосудов макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СП Минимакс, 2021. – С. 18. [Artyushenko NK, Girina MB, Shalak OV, Monastyrenko AA, Axlakova RM, Egorkina AA. Ul'trazvukovaya dopplerografiya sosudov makro- i mikrocirkulyatornogo rusla tkanej polosti rta, licza i shei: uchebnoe posobie. 2 izd., ispr. i dop. SPb., SP Minimaks, 2021;18. (In Russ.)].
16. Орехова Л. Ю., Петров А. А., Лобода Е. С. и др. Изучение функционального состояния системы микроциркуляторного русла в тканях пародонта лиц различных возрастных групп // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 2. С. – С. 88–94. [Orexova LYu, Petrov AA, Loboda ES, Berezkina IV, Shadrina KV. Izuchenie funktsional'nogo sostoyaniya sistemy` mikrocirkulyatornogo rusla v tkanyax parodonta u licz razlichny`x voznrastny`x grupp // Stomatologiya detskogo voznrasta i profilaktika. 2020; 20(2):88–94. (In Russ.)]. Doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-88-94.
17. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // *Cardiovasc Res.* 2010;15;87(2):300–310. Doi: 10.1093/cvr/cvq137.
18. Sieve I, Münster-Kühnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases // *Vascul Pharmacol.* 2018;(100):26–33. Doi: 10.1016/j.vph.2017.09.002.
19. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx // *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(4):303–312. Doi: 10.1016/j.acmx.2013.04.015.
20. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects // *Int Angiol Int Angiol.* 2014;33(3):243–254.

Информация об авторе

Андожская Юлия Сергеевна – д-р мед. наук, доцент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.

Author information

Andozhskaya Yulia S. –Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Hospital surgery № 2 with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.