

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. Медленно двигающиеся 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 COVID-19, 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: Andozhskaya 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 положительны 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

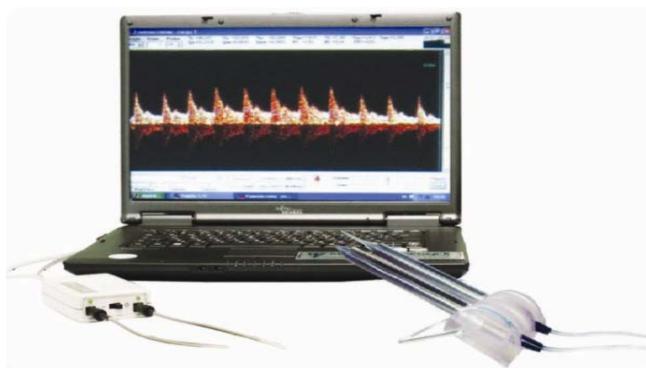


Рис. 3. Высокочастотный ультразвуковой доплерограф
Fig. 3. High-frequency ultrasonic Doppler



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

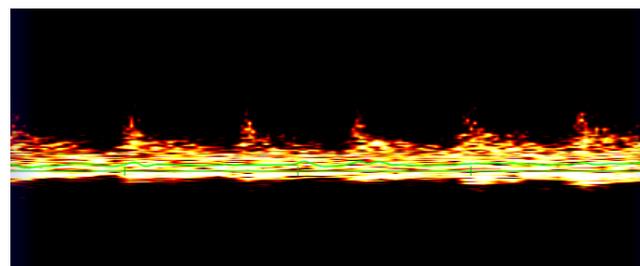
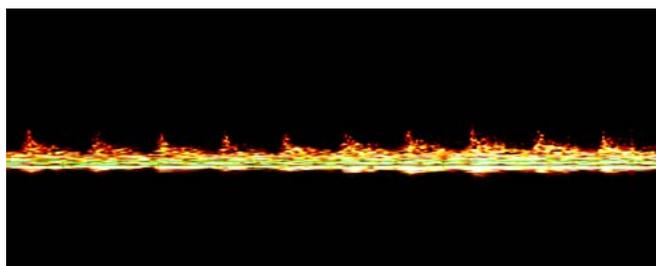


Рис. 5. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом валике I пальца верхней конечности у здоровых лиц [14]
Fig. 5. Examples of Doppler images registrated from the microcirculatory bed of the 1st finger of the upper limb in healthy individuals [14]

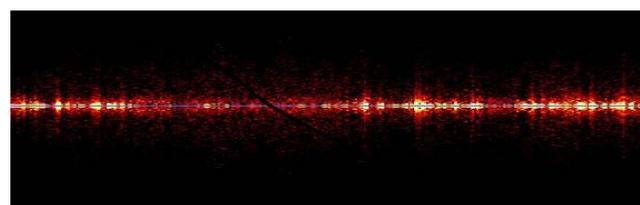
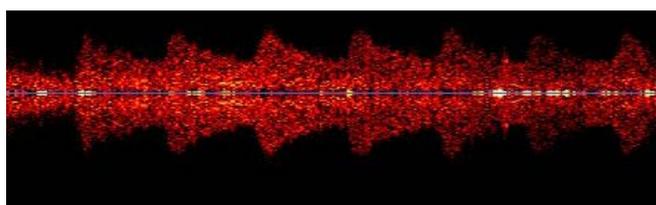


Рис. 6. Пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом валике I пальца кисти у пациента, перенесшего COVID-19, получавшего Эликвис 5 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца (пациент № 1) (а); пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом ложе I пальца кисти, у пациента, перенесшего COVID-19, не получавшего профилактики ПОАК (пациент № 2) (б)
Fig. 6. Example of a Doppler image registrated from the nail bed of the 1st finger of the hand on the post-COVID-19 patient admimistrated by eliquis 5 mg 2 times a day for 1 month (patient № 1) (а); example of a Doppler image registrated 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

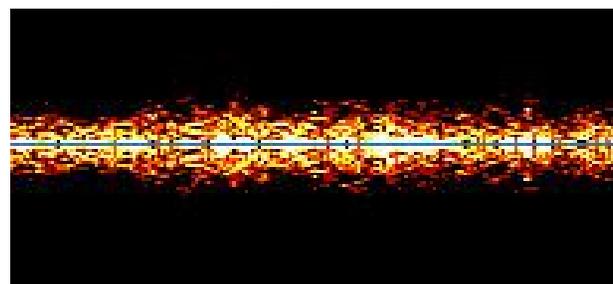
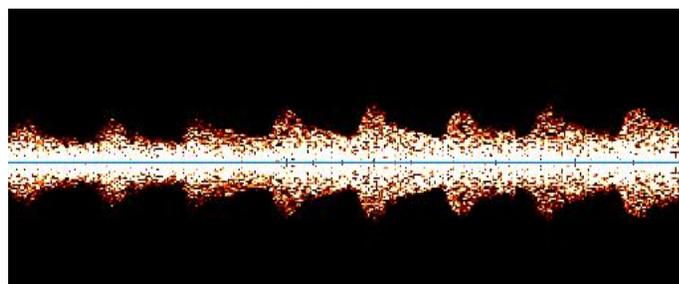


Рис. 7. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом ложе I пальца кисти у пациентов, перенесших COVID-19, после профилактического курса терапии Сулодексидом по 500 ЛЕ 2 раза в день за час до еды
Fig. 7. Examples of Doppler images registrated from the nail bed of the 1st finger of the hand, on 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 гемостаза, 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. Froidi 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. Lillcrap 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). [Vremennyy'e 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). [Vremennyy'e 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). [Vremennyy'e 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. Sovremennyy'e metody` ocenki mikrocyrkulyacii v efferentnoy terapii pri lechenii bol'ny'x s aterosklerozom // Regional'noe krovoobraeniye i mikrocyrkulyaciya. 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 mikrocyrkulyatornogo rusla tkanej polosti rta, lica i shei: uchebnoye 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 mikrocyrkulyatornogo rusla v tkanyax parodonta u licz razlichny'x vozrastny'x grupp // Stomatologiya detskogo vozrasta 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.