На правах рукописи

ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО
Екатерина Евгеньевна

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Храпов Кирилл Николаевич – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Баутин Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования.

Шаповалов Константин Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита), заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «04» декабря 2023 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России http://gpmu.org.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета:
доктор медицинских наук, доцент Пшениснов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что при тяжелом течении COVID-19 в основном поражаются легкие и развивается острая дыхательная недостаточность, другие органы и системы, такие как нервная, сердечно-сосудистая, выделительная (почки), желудочно-кишечный тракт и др. также вовлекаются в патологический процесс (Deshmukh V. et al., 2020). Многочисленные данные показывают, что инфекция SARS-CoV-2 оказывает повреждающее воздействие на эндотелий, вызывая воспаление и нарушение рецепторной функции эндотелиоцитов, изменяя целостность сосудистого барьера, способствуя развитию прокоагулянтного состояния (Teuwen, L.A. et al., 2020). С учетом результатов проведенных исследований и современных представлений о патогенезе COVID-19 многие специалисты констатируют настоятельную необходимость оценки микроциркуляции у больных с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, и призывают исследователей к изучению особенностей микроциркуляторных нарушений, как ведущего патофизиологического фактора этого нового заболевания (Colantuoni A. et al., 2020).

Степень разработанности темы исследования

По современным представлениям, COVID-19 является системным заболеванием, при котором в первую очередь поражается эндотелий и, по-видимому, это влечет за собой нарушение микрокровотока и сосудистой регуляции (Marini J.J.. Gattinoni, L., 2020). Немногочисленные работы, посвященные исследованию микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, основаны на данных, полученных при помощи сублингвальной микроскопии. Однако невозможность оценки скоростных параметров кровотока при помощи этого метода, а также неудобство его применения у пациентов с НИВЛ не позволили получить систематизированные данные. Кроме того, в большинстве исследований с визуализацией микрокровотока оценку показателей выполняли однократно (обычно при поступлении в ОРИТ) и при этом не выполняли исследование регуляции микроциркуляторного русла с применением функциональных проб. Таким образом, на основании проведенных ранее исследований сложно выделить объективные изменения показателей микрокровотока, которые характеризуют состояние микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Цель исследования

Оценить состояние микроциркуляторного русла у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Задачи исследования

1. Определить характер нарушений микроциркуляции с помощью витальной капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с тяжелым течением COVID-19.
2. Выявить особенности нарушений регуляции микрокровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при помощи лазерной допплеровской флоуметрии с применением окклюзионной пробы.
3. Определить характер нарушений микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при присоединении бактериальной инфекции с развитием сепсиса.
4. Оценить влияние волемической нагрузки, а также продолжительной гемофильтрации с сорбцией на состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19.
5. Оценить состояние микроциркуляции у реконвалесцентов после тяжелого течения COVID-19 методами витальной капилляроскопии, лазерной флоуметрии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких.

Научная новизна исследования

Впервые выполнена оценка микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением Covid-19 одновременно двумя методами (витальная капилляроскопия и лазерная допплеровская флоуметрия). Были определены информативные качественные и количественные показатели капилляроскопии, а также выявлены признаки нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, отражающие тяжесть нарушений микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Полученные результаты витальной капилляроскопии позволяют предположить, что существенную роль в патогенезе COVID-19 имеет хроническая эндотелиальная дисфункция. Оценку состояния микроциркуляции проводили в динамике, что позволило оценить изменения микрокровотока при присоединении бактериальной инфекции. Проведенное исследование показало, что нарушения микроциркуляции развиваются в отсутствии изменений показателей системной гемодинамики и на определенном этапе имеют обратимый характер, а присоединение бактериальной инфекции на фоне инвазивной вентиляции легких приводит к резкому их усугублению. Проведена оценка влияния одного из патогенетических методов лечения (продолжительной

гемофильтрации с сорбцией) на состояние микроциркуляции. Выполнена комплексная оценка легочной и периферической микроциркуляции у выздоровевших пациентов, перенесших вирусную пневмонию, вызванную COVID-19. Выявленные диффузные нарушения микроциркуляции легких и длительно сохраняющиеся нарушения эндотелий-зависимой регуляции периферического кровотока подтверждают системный характер нарушений микроциркуляции.

Практическая значимость исследования

Разработанный диагностический алгоритм с применением витальной капилляроскопии и функционального тестирования методом лазерной допплеровской флоуметрии позволил выявить прогностически значимые показатели микрокровотока и может применяться в стационарах для углубленной оценки состояния пациентов. Алгоритм оценки микроциркуляции может быть использован в качестве скринингового обследования для маршрутизации больных из приемного отделении, для определения показаний к переводу пациентов из инфекционных отделений в ОРИТ, а также для выявления показаний к проведению определенного вида терапии (например, инфузионной), и контроля эффективности проводимого лечения.

Результаты диссертации внедрены в практику работы центра по лечению новой коронавирусной инфекции Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И.П. Павлова.

Методология и методы исследования

В исследовании использовались клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты с тяжелым течением COVID-19, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также реконвалесцены после тяжелого течения COVID-19 и ранее не болевшие COVID-19. Все пациенты старше 18 лет. При проведении исследования оценивали клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований: клинического, биохимического анализов крови, компьютерной томографии легких, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких, пульсоксиметрии, витальной капилляроскопии ногтевого ложа, лазерной допплеровской флоуметрии с выполнением окклюзионной пробы. Предмет исследования – микроциркуляторное русло (морфометричекие, скоростные параметры, структура капиллярных петель, показатель микроциркуляции, реактивное изменение микрокровотока в ответ на функциональное тестирование).

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с тяжелым течением COVID-19 является характерным наличие микроскопических признаков хронической эндотелиальной дисфункции в виде преобладания патологических форм капилляров.
2. Наиболее характерными признаками острых нарушений микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19, отражающими развитие эндотелиальной дисфункции, являются: циркуляция микроагрегатов, снижение линейной скорости капиллярного кровотока, увеличение размера периваскулярной зоны, отсутствие постишемической гиперемии. Инфузия коллоидов в ранние сроки пребывания в ОРИТ может приводить к улучшению микроциркуляции за счет увеличения линейной скорости капиллярного кровотока. Гемофильтрация с сорбцией приводит к увеличению размера периваскулярной зоны, что свидетельствует о развитии интерстициального отека.
3. Развитие сепсиса на фоне тяжелого течения COVID-19 сопровождается резким усугублением микроциркуляторных расстройств с уменьшением плотности капиллярной сети, нарастанием интерстициального отека, образованием аваскулярных зон, а также выраженным снижением показателей постокклюзионного кровотока, вплоть до полного отсутствия реактивных изменений (ареактивная окклюзионная проба).
4. У пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в течение длительного времени могут сохраняться признаки нарушения эндотелий-зависимой регуляции, а также снижение показателя микроциркуляции легких на фоне гетерогенности микрокровотока.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, современными методами исследования и статистического анализа, теоретическим обоснованием полученных результатов. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены: на 4-ом Конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2022); Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии»

(Санкт-Петербург, 2022); IV съезде Анестезиологов-реаниматологов Северо-запада с участием медицинских сестер анестезистов (Санкт-Петербург, 2021).

По теме исследования опубликовано 3 научных работы, все – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 публикации в журнале, входящем в международную базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 196 библиографических источников (13 отечественных и 183 зарубежных авторов). Диссертация содержит 23 таблицы, находящихся в тексте, 23 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование носило сравнительный проспективно-ретроспективный характер. Всего на различных этапах исследования обследовано 86 пациентов, из них 60 человек – пациенты реанимационного профиля с тяжелым течением COVID-19 (группа 1), 12 пациентов кардиохирургического отделения с хроническими заболеваниями, ранее не болевшие COVID-19 (группа 2) и 14 реконвалесцентов после тяжелого течения COVID-19 с сохраняющимися жалобами на снижение качества жизни в течение более чем 6 месяцев после выписки из стационара (группа 3). Ретроспективно, с учетом исхода заболевания, основная группа (группа 1) была разделена на две подгруппы: 1а – выжившие (33 человека), 1б – умершие (27 человек). Оценку показателей микроциркуляции (витальная микроскопия, окклюзионная проба с применением лазерной флоуметрии) проводили ежедневно с первых суток поступления в ОРИТ. Был оценен результат краткосрочного влияния экстракорпоральной гемокоррекции (гемофильтрация с сорбцией), а также непосредственное влияние инфузионной нагрузки на микроциркуляцию. Ретроспективно (в результате динамического наблюдения) были проанализированы результаты у пациентов с сепсисом на фоне тяжелого течения COVID-19 (часть основной группы). Неинвазивное исследование микроциркуляции пациентам основной группы выполнялось со дня поступления и в динамике, пациентам остальных групп –

однократно. Дополнительно пациентам группы реконвалесцентов выполнялось инвазивное исследования микроциркуляции легких в виде ОФЭКТ.

Методы исследования

1. Витальная капилляроскопия ногтевого ложа кисти

У всех пациентов анализировали:

- плотность капиллярной сети (на 1 мм длины краевой зоны в норме 8-10 капилляров), наличие аваскулярных зон;
- высоту капилляров (в норме 92-295 мкм);
- размер периваскулярной зоны (в норме до 100 мкм);
- диаметры артериальной, переходной и венозной частей капилляров (в норме 7-17, 8-21 и 11-20,6 мкм, соответственно);
- процент капилляров визуализируемого поля, содержащих постоянно циркулирующие агрегаты (в норме за 10 сек. может наблюдаться 1-2 агрегата в поле зрения);
- среднюю линейную скорость в капиллярах (в норме 500-1000 мкм/сек.).

2. Лазерная допплеровская флоуметрия (окклюзионная проба):

- средний показатель микроциркуляции исходного кровотока;
- максимальный постокклюзионный прирост кровотока;
- средний показатель микроциркуляции постокклюзионного кровотока (в течение трех минут).

3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких

- средний показатель микроциркуляции легких (в двух проекциях);
- количество зон гипоперфузии (в процентах об общего числа анализируемых);
- средний показатель микроциркуляции в зонах гипоперфузии;
- количество зон гиперперфузии (в процентах об общего числа анализируемых);
- средний показатель микроциркуляции в зонах гиперперфузии.

Методы статистической обработки

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение в случае нормального распределения либо в виде медианы с межкварильным интервалом (25; 75) в случае ненормального. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием теста Колмогорова–Смирнова, для оценки равенства дисперсий применяли критерий Ливиня. В случае сравнения двух несвязанных выборок межгрупповые различия показателей оценивали при помощи теста Стьюдента в случае нормального распределения данных и однородности

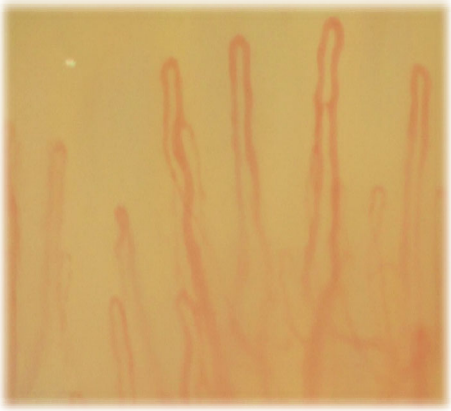
дисперсии в группах. В случае ненормального распределения или неоднородности дисперсий сравнение проводилось при помощи теста Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок межгрупповые различия показателей оценивали при помощи парного теста Стьюдента в случае нормального распределения данных и однородности дисперсии в группах. В случае ненормального распределения либо неоднородности дисперсий сравнение проводили при помощи критерия Уилкоксона. При сравнении трех и более связанных выборок использовали $\chi 2$ Фридмана с дальнейшим попарным сравнением с помощью критерия Уилкоксона или теста Стьюдента для связанных выборок в зависимости от типа распределения и равенства дисперсий. Для анализа категориальных переменных использовали таблицы сопряженности и $\chi 2$ Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics v. 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты витальной капилляроскопии у пациентов с тяжелым течением COVID-19

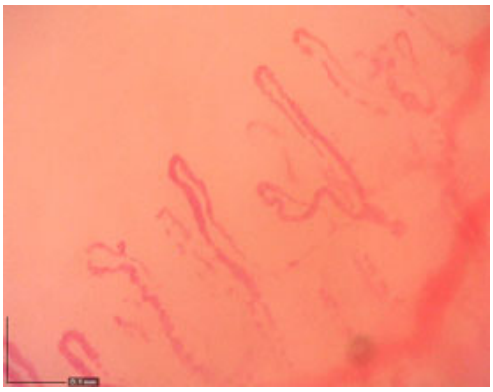
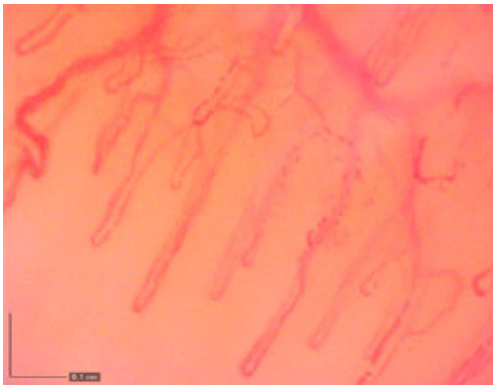
При выполнении витальной капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с тяжелым течением Covid-19 в обеих подгруппах (с благоприятным и неблагоприятным исходами) в большинстве случаев выявляли изменения конфигурации капиллярных петель, в том числе, и у больных молодого возраста. У 53 (88,3%) пациентов с тяжелым течением Covid-19 при микроскопическом исследовании сосудов ногтевого ложа наблюдали преимущественно извитую форму капилляров с уменьшением высоты капиллярных петель за счет их деформации, что свидетельствует о наличии хронических нарушений микроциркуляции (рисунок 1). При этом среди сопутствующих заболеваний у пациентов чаще всего встречались: АГ, ИБС, СД, ожирение, то есть та патология, для которой характерно наличие хронической эндотелиальной дисфункции (Беленков Ю.Н. и соавт., 2012). При этом у пациентов, не болевших COVID-19, проходивших плановое обследование и подготовку к оперативному вмешательству (кардиохирургическому), в 9 случаях из 12 также выявили преобладание извитых форм капилляров, что подтверждает специфичность выявленных микроскопических изменений для хронической эндотелиальной дисфункции.

У всех пациентов основной группы уже при поступлении в ОРИТ выявлялась внутрисосудистая агрегация эритроцитов (рисунок 2).

А  Б

А – в норме; Б – преобладание патологических форм капилляров у пациента 53 лет с тяжелым течением Covid-19.

Рисунок 1 – Капилляроскопическая картина

А  Б 

А – микроагрегаты определяются более чем в 75% капилляров;
Б – микроагрегаты определяются примерно в 50% визуализируемых капилляров.

Рисунок 2 – Примеры изображений, полученных с помощью витальной микроскопии, на которых определяются микроагрегаты в просвете капилляров

В подгруппе выживших у 24 пациентов из 33 определялись циркулирующие агрегаты примерно в 50% визуализируемых капилляров и лишь у 6 человек – в более 75% визуализируемых капилляров. В то же время у 25 пациентов из 27 в группе с неблагоприятным исходом определялась агрегация в более чем 75% визуализируемых капилляров.

При оценке количественных показателей витальной микроскопии выявили статистически значимые различия между подгруппами пациентов с COVID-19 (с благоприятным и неблагоприятным исходом) по трем показателям, оцениваемым в первые сутки нахождения в ОРИТ: средняя линейная скорость капиллярного кровотока, толщина периваскулярной зоны и высота капиллярной петли. У пациентов

с неблагоприятным исходом средняя линейная скорость микрокровотока оказалась меньше (278,4±79,34 мкм/сек против 354,33±43,89 мкм/сек, p<0,0001). Следует отметить, что показатели системного артериального давления на момент проведения исследования оставались стабильными, адреномиметическую поддержу пациентам не проводили (рисунок 3).

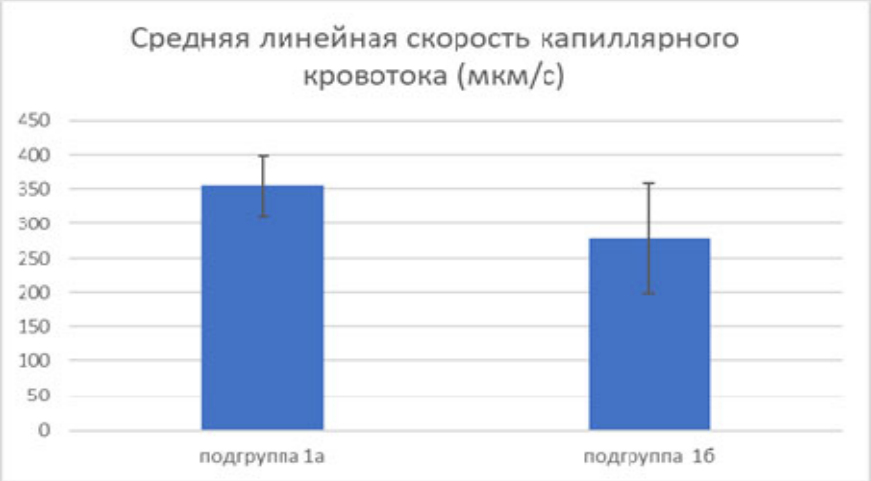


Рисунок 3 – Линейная скорость кровотока
у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в первые сутки пребывания в ОРИТ

Кроме того, в группе с неблагоприятным исходом уже при поступлении в ОРИТ определяли существенно больший размер периваскулярной зоны в сравнении с группой выживших (159,38±18,00 мкм против 97,95±15,5 мкм, p<0,0001), что свидетельствовало о наличии интерстициального отека, который, вероятно был связан с нарушением барьерной функции эндотелия (рисунок 4). В группе с благоприятным исходом среднее значение этого показателя соответствовало нормальному (менее 100 мкм).

Показатели, характеризующие высоту капиллярной петли, находились в пределах референсных значений. Однако различия по высоте между подгруппами основной группы оказались статистически значимыми. У пациентов с последующим неблагоприятным исходом высота капиллярной петли составила 191,93±52,67 мкм (ближе к нижней границе нормы), у пациентов с благоприятным исходом среднее значение высоты капиллярных петель составило 236,36 ± 48,73 мкм (ближе к верхней границе нормы). Показатель отражает степень деформации и извитости капиллярных петель в результате хронических нарушений микроциркуляции: чем он меньше, тем более выражена деформация микрососуда.

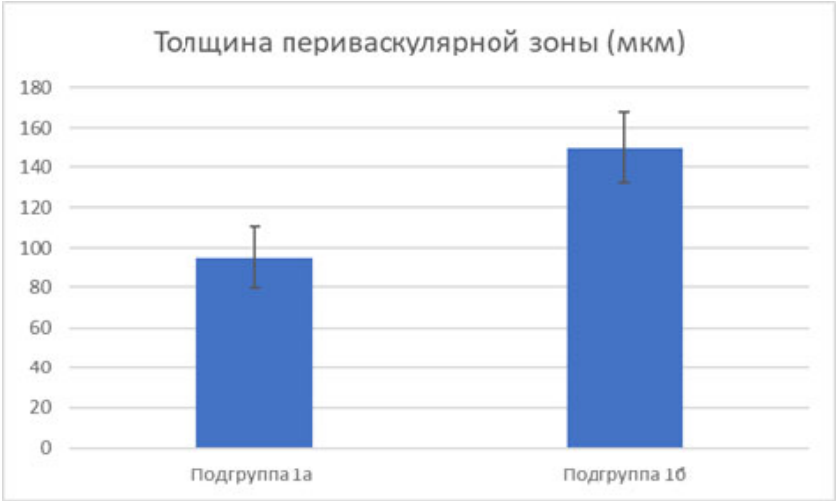


Рисунок 4 – Размер периваскулярной зоны
у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в первые сутки пребывания в ОРИТ

Динамика показателей капилляроскопии в течение трех суток наблюдения

В подгруппе с благоприятным исходом в течение первых трех суток наблюдения не было выявлено существенных изменений количественных показателей микроциркуляции. В первые и последующие сутки показатели средней скорости были снижены по сравнению с нормой, а размер периваскулярной зоны в подгруппе выживших в течение первых трех суток оставался в пределах нормы (менее 100 мкм). В подгруппе с неблагоприятным исходом были выявлены статистически значимые различия между показателями размера периваскулярной зоны в первые трое суток от момента поступления в ОРИТ (рисунок 5), что, вероятно, свидетельствует о нарушении проницаемости и прогрессировании интерстициального отека.

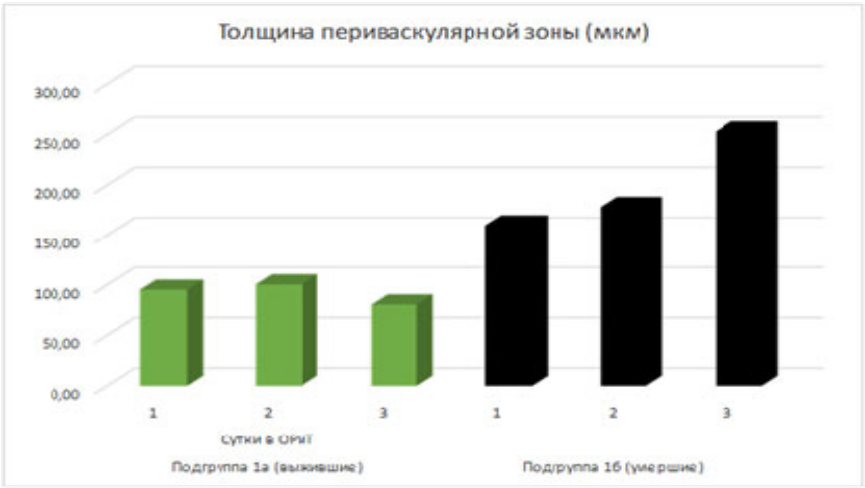


Рисунок 5 – Динамика размера периваскулярной зоны
в течение первых трех суток пребывания в ОРИТ

Показатели плотности капиллярной сети в течение первых трех суток в обеих подгруппах оставались в пределах референсных значений. Нормальный показатель плотности капиллярной сети может свидетельствовать об отсутствии необратимых нарушений микроциркуляции, по крайней мере, на момент исследования. Для подтверждения этой гипотезы восьми пациентам с отсутствием признаков бактериальной инфекции выполнили тест с волемической нагрузкой при поступлении в ОРИТ. Нагрузочный тест состоял из внутривенной инфузии 500 мл раствора гелофузина (в течение 15 минут). Во время инфузии осуществляли непрерывную визуализацию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальца кисти (витальная капилляроскопия). Следует отметить, что во всех восьми случаях удалось обнаружить изменения микрокровотока в ответ на инфузию гелофузина. Уже на седьмой минуте непрерывной инфузии отмечали кратковременные эпизоды увеличения скорости капиллярного кровотока. К моменту окончания инфузии фиксировали стойкое увеличение средней линейной скорости движения эритроцитов: (исходно – 228,5 (193; 307,5) мкм/сек и после инфузии гелофузина – 465 (413,8; 498,8) мкм/сек, p=0,012.

У 32 пациентов с тяжелым течением COVID-19 в первые сутки пребывания в ОРИТ проводили сеансы экстракорпоральной гемокоррекции (продленная гемофильтрация с гемосорбцией). Поскольку капилляроскопию проводили в течение первых трех суток, представилась возможность оценить краткосрочный эффект этого терапевтического воздействия на микроциркуляцию. При ежедневном мониторинге микроциркуляции были выявлены особенности изменений у пациентов после проведения ЭКГК (вторые сутки в ОРИТ): отмечено резкое помутнение капилляроскопического фона и более выраженное увеличение размера периваскулярной зоны по сравнению с пациентами, не получавших ЭКГК (таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Динамика размера периваскулярной зоны в первые трое суток пребывания в ОРИТ у пациентов с в подгруппе пациентов с благоприятным исходом

Показатель	Выжившие (n=16)			p
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	
Толщина периваскулярной зоны (мкм) у пациентов, получавших ЭКГК	92,82±13,22	114,35±11,76	99,59±10,78	p_{1-2}=0,01 p_{2-3}=0,000 p_{1-3}=0,152
Толщина периваскулярной зоны (мкм) у пациентов, не получавших ЭКГК	97,87±17,92	103,69±9,31	97,56±8,69	p_{1-2}=0,209 p_{2-3}=0,069 p_{1-3}=0,943

Таблица 2 – Динамика размера периваскулярной зоны в первые трое суток пребывания в ОРИТ у пациентов с неблагоприятным исходом

Показатель	Умершие (n=12)			p
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	
Толщина периваскулярной зоны (мкм) у пациентов, получавших ЭКГК	159,8±54,01	198,13±86,02	270,33±74,27	p_{1-2}=0,022 p_{2-3}=0,000 p_{1-3}=0,000
Толщина периваскулярной зоны (мкм) у пациентов, не получавших ЭКГК	148,09±50,45	154,64±49,85	236,73±57,4	p_{1-2}=0,351 p_{2-3}=0,000 p_{1-3}=0,000

Вероятно, данные изменения вызваны сочетанием нескольких факторов, в том числе и возможными изменением онкотического и осмотического давлений на фоне проведения гемофильтрации. С учетом более выраженных исходных нарушений проницаемости в группе с неблагоприятным исходом изменения размера периваскулярной зоны оказались более очевидными. Стоит отметить, что у пациентов с благоприятным исходом уже на третьи сутки размер периваскулярной зоны восстанавливался до исходных значений, в то время как у пациентов, впоследствии умерших, этот показатель прогрессивно увеличивался.

Результаты окклюзионной пробы

Результаты пробы показали, что у пациентов с тяжелым течением Covid-19 имеется общий признак нарушения эндотелий-зависимой регуляции микрокровотока, а именно отсутствие постишемической гиперемии (прироста среднего значения показателя микроциркуляции постокклюзионного кровотока) (рисунок 6).

Кроме того, при сравнении показателей окклюзионной пробы между подгруппами выживших и умерших уже в первые сутки наблюдения были выявлены статистически значимые различия между показателем максимального прироста кровотока после окклюзии (таблица 3).

Рисунок 6 – Окклюзионная проба у пациента с тяжелым течением COVID-19 (отсутствует прирост показателя микроциркуляции постокклюзионного кровотока относительно исходного показателя микроциркуляции)

Таблица 3 – Показатели окклюзионной пробы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в первые сутки пребывания в ОРИТ

Показатели	1а подгруппа (n=33) выжившие	1б подгруппа (n=27) умершие	p
ПМ исходный (BPU)	7,36 (6,38;9,07)	6,23 (4,33; 7,8)	0,06
ПМ окклюзии (BPU)	1,24 (0,87; 2,49)	1,18 (0,14; 2,18)	0,41
Максимальный прирост (%)	421,1 (326; 518,6)	250,5 (112; 327,7)	<0,0001
ПМ постокклюзионный (BPU)	5,63 (3,8; 8,21)	5,46 (3,71; 8,72)	0,917

Результаты исследования микроциркуляции у пациентов при развитии бактериального сепсиса

Отдельно проанализированы результаты исследований 16 пациентов с тяжелым течением COVID-19 из подгруппы умерших, у которых в ходе лечения был диагностирован бактериальный сепсис. При поступлении в ОРИТ уровень прокальцитонина у исследуемых пациентов находился в пределах референсных значений и не превышал 0,3194 нг/мл. В период проведения НИВЛ уровень прокальцитонина у подавляющего большинства пациентов не превышал 0,5 нг/мл. Прогрессирование острой дыхательной недостаточности на этом этапе связывали с течением вирусной пневмонии. После выполнения интубации трахеи и перевода больных на инвазивную вентиляцию легких после 2-3-х суток отмечали выраженное

повышение уровня прокальцитонина (среднее значение – 6,16±0,77 нг/мл), что расценивали как признак присоединения бактериальной инфекции. Следует отметить, что синхронно с нарастанием уровня прокальцитонина, как правило, отмечали ухудшение клинической ситуации, а по данным витальной микроскопии ногтевого ложа – прогрессивное снижение средней линейной скорости капиллярного кровотока, выраженного интерстициального отека, явлениями экстравазации форменных элементов (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей капилляроскопии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с последующим развитием сепсиса

Показатель	Первые сутки в ОРИТ	III-V сутки (без инвазивной ИВЛ)	ИВЛ III сутки	ИВЛ VII сутки	p
Толщина периваскулярной зоны (мкм)	122,3 ±77,06	137,92 ±69,1	188,12 ±102,04	267,93 ±143,76	p_{1-2}=0,501 p_{1-3}=0,121 **p_{1-4}=0,001** p_{2-3}=0,196 **p_{2-4}=0,003** p_{3-4}=0,088
Линейная скорость капиллярного кровотока (мкм/ сек)	282,13 ±103,68	279,32 ±85,4	294,57 ±90,09	182,22 ±95,37	p_{1-2}=0,959 p_{1-3}=0,796 **p_{1-4}=0,049** p_{2-3}=0,679 **p_{2-4}=0,002** **p_{3-4}=0,006**
Количество капилляров в 1 мм периваскулярной зоны (шт.)	9,52 ±1,65	9,67 ±2,76	6,16 ±2,97	5,12 ±2,24	p_{1-2}=0,918 **p_{1-3}=0,002** **p_{1-4}=0,001** **p_{2-3}=0,011** **p_{2-4}=0,001** p_{3-4}=0,215

При снижении линейной скорости менее 200-180 мкм/сек. в части капилляров одномоментно определяли нарушения кровотока в виде «маятникообразного»

движения. Прогрессирующее увеличение ширины периваскулярной зоны сопровождалось снижением четкости визуализации капилляроскопической картины, что свидетельствовало о прогрессировании синдрома капиллярной утечки и выходе гидрофильных белковых молекул в интерстиций с последующим повышением онкотического давления межклеточной жидкости и увеличением плотности интерстициальной ткани. Уже к концу первой недели проведения инвазивной вентиляции легких на фоне замедления скорости кровотока до 200 мкм/сек. и менее отмечали развитие стаза с формированием аваскулярных (бессосудистых) зон, участков экстравазации, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования тяжести заболевания (таблица 5). У пациентов в крайне тяжелом и терминальном состоянии на фоне развития нестабильности гемодинамики, наличия явлений тяжелой гипоксемии и гиперкапнии, не корригируемых «жесткими» параметрами ИВЛ, наблюдали картину остановки капиллярного кровотока, клинически проявляющуюся явлениями «мраморного цианоза».

Также при присоединении бактериальной инфекции (2-3-и сутки проведения ИВЛ) обнаруживали резкое уменьшение исходного значения показателя микроциркуляции кровотока, в связи с чем, объективно оценить реактивные изменения в ответ на окклюзию не представлялось возможным, окклюзионная проба носила ареактивный характер (рисунок 7).

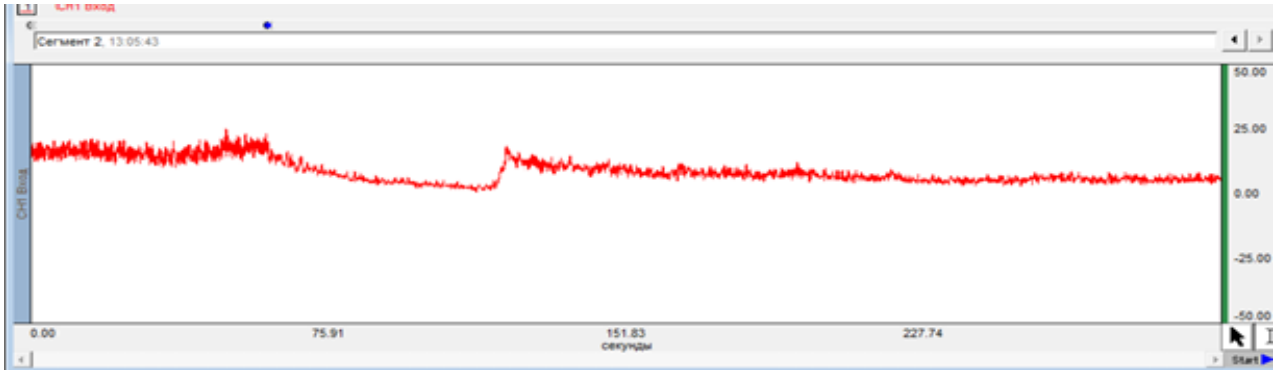


Рисунок 7 – Пример ареактивной пробы у больного с сепсисом на фоне COVID-19

Результаты витальной капилляроскопии
у пациентов с хронической сопутствующей патологией без COVID-19

У пациентов, не болевших COVID-19, которые проходили плановое обследование и подготовку к оперативному вмешательству (кардиохирургическому), в 9 случаях из 12 также выявили преобладание извитых форм капилляров. При этом средняя линейная скорость капиллярного кровотока была существенно выше,

чем у пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ и соответствовала нормальным значениям несмотря на наличие признаков хронической эндотелиальной дисфункции. Также у пациентов этой группы не было выявлено капилляров с циркулирующими агрегатами, кровоток носил однородный характер. Показатели окклюзионной пробы, также как и показатели линейной скорости кровотока, соответствовали нормальным значениям. Однако следует отметить, что все эти пациенты получали вазоактивные лекарственные препараты, которые могли оказывать влияние на результаты исследования.

Состояние микроциркуляции
у реконвалесцентов после тяжелого течения COVID-19

При выполнении витальной капилляроскопии ногтевого ложа, у выздоровевших пациентов (n=14), также были выявлены признаки хронической эндотелиальной дисфункции в виде преобладания патологических форм капилляров. При этом ни в одном случае не было выявлено капилляров с циркулирующими агрегатами, кровоток носил однородный характер. При анализе количественных показателей витальной капилляроскопии выявлено, что средняя линейная скорость капиллярного кровотока в этой группе соответствовала нормальным значениям. По результатам окклюзионной пробы, полученной методом лазерной допплеровской флоуметрии, выявлено, что в группе реконвалесцентов значение прироста постокклюзионного кровотока оказалось сниженным (менее 25%), что свидетельствует о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации и является косвенным признаком проявления эндотелиальной дисфункции (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели окклюзионной пробы у реконвалесцентов после COVID-19

Показатели	3-я группа (n=14)	Референсные значения
ПМ исходный, (BPU)	8,09 (4,8; 12,81)	–
ПМ окклюзии, (BPU)	0,18 (0,1; 0,23)	–
ПМ максимальный (BPU), максимальный прирост (%)	55,23 (42,11; 67,58) 552,55 (332,24; 900,34)	300-600%
ПМ постокклюзионный, (BPU), прирост в %	9,21 (3,81; 12,77) 4,52 (-31,34; 53,43)	25-50%

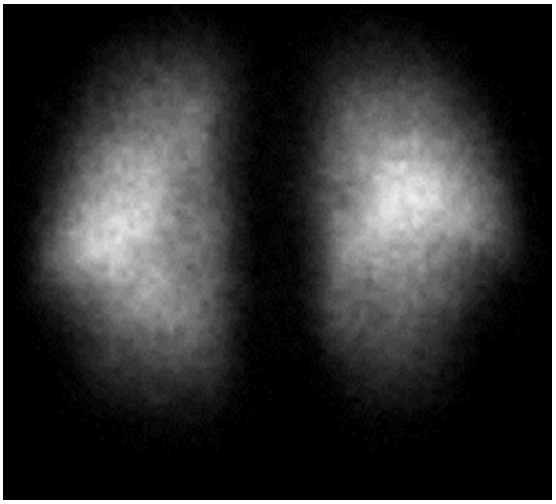
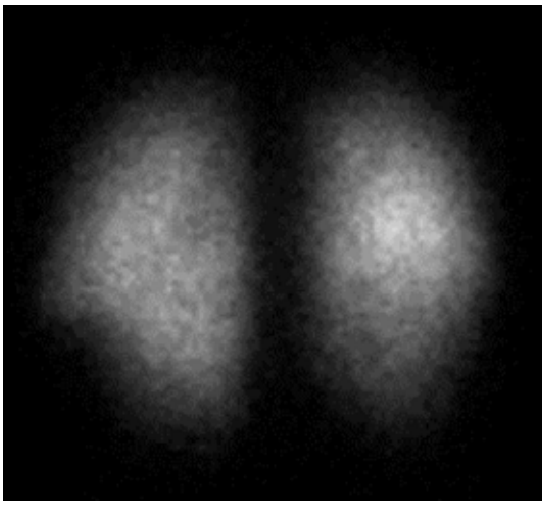
Учитывая полученные результаты функционального теста, свидетельствующие о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации, с целью подтверждения

системных нарушений микрокровотока пациентам этой группы было выполнено радиоизотопное исследование микроциркуляции легких – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). По данным ОФЭКТ легких были выявлены выраженные диффузные нарушения микроциркуляции в виде снижение показателя микроциркуляции за счет значительного количества участков гипоперфузии, наряду с этим определялись участки компенсаторной гиперперфузии (таблица 6).

Таблица 6 – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких реконвалесцентов после COVID-19 (участки гипо- и гиперперфузии)

№№	Количествово участков гипоперфузии (%)	Средняя микроциркуляция* в участках гипоперфузии	Кол-во участков гиперперфузии (%)	Средняя микроциркуляция* в участках гиперперфузии
1	40	0,57	13	1,36
2	71,5	0,47	9,5	1,79
3	75,5	0,51	8	1,83
4	68	0,50	12	1,81
5	61	0,5	12	1,58
6	63,5	0,56	4	1,35
7	69,0	0,47	10	1,21
8	76	0,46	7,5	2,00
9	57	0,56	6	1,47
10	46,5	0,59	9,5	1,53
11	70,5	0,58	3,5	1,28
12	49	0,55	12	1,36
13	52	0,55	12,5	1,51
14	77,5	0,53	3,5	2,25
В группе	62,64±12,03	0,53±0,04	8,79±3,44	1,59±0,30
Примечание – * – значения нормальной микроциркуляции в используемой программе анализа ОФЭКТ приняты в пределах от 0,85 до 1,15.				

На компьютерной томограмме легких после контрастирования микроциркуляторного русла радиофармпрепаратом диффузные микроциркуляторных нарушения проявлялись в виде «пятнистой» неоднородности (рисунок 8).

А  Б 

А – в норме;

Б – пациент, перенесший COVID-19, через 4 месяца после выписки из стационара.

Рисунок 8 – ОФЭКТ легких

Выявленные нарушения микроциркуляции у пациентов с длительно сохраняющимися жалобами на снижение качества жизни после перенесенного COVID-19, по-видимому, носят системный характер, учитывая сохраняющиеся нарушения регуляции периферического микрокровотока и диффузные нарушения микрокровотока в легких (орган-мишень). При этом при капилляроскопии ногтевого ложа не выявлено каких-либо патологических изменений микрокровотока, носящих острый характер (циркуляция агрегатов, увеличение размера периваскулярной зоны, снижение линейной скорости микрокровотока). С высокой вероятностью выявленные нарушения микроциркуляции связаны с недостаточным восстановлением функции поврежденного эндотелия и последствиями микротромбообразования (нарушение микроциркуляции легких).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 при капилляроскопии в большинстве случаев определяются структурные изменения микрососудистого русла, в виде преобладания патологических форм капилляров, что является характерным признаком хронической эндотелиальной дисфункции.
2. Характерными микроскопическими признаками острого нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19 являются: снижение линейной скорости капиллярного кровотока ниже 400 мкм/сек, циркуляция микроагрегатов

более чем в 50% капилляров визуализируемого поля, увеличение размера периваскулярной зоны более 100 мкм, что характерно для острой эндотелиальной дисфункции.

3. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеются нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации в виде отсутствия постишемической реактивной гиперемии.
4. Инфузия коллоидов в ранние сроки пребывания в ОРИТ может приводить к увеличению скорости капиллярного кровотока. Гемофильтрация с сорбцией приводит к увеличению размера периваскулярной зоны, что свидетельствует об интерстициальном отеке.
5. Развитие сепсиса на фоне тяжелого течения COVID-19 влечет за собой резкое усугубление нарушений микроциркуляции в виде снижения плотности капиллярной сети и формирования аваскулярных зон, значительного нарастания интерстициального отека с увеличением размера периваскулярной зоны более 200 мкм. Усугубление нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации характеризуется резким снижением поток-индуцированного прироста микрокровотока вплоть до полного его отсутствия (ареактивная окклюзионная проба).
6. У реконвалесцентов с длительно сохраняющимися жалобами имеются нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения показателя постокклюзионного микрокровотока, а также диффузных нарушений микрокровотока легких в виде множественных зон гипо- и гиперперфузии со снижением общего показателя микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение витальной капилляроскопии и лазерной допплеровской флоуметрии позволяет определить ранние признаки микроциркуляторных нарушений у пациентов с COVID-19, в том числе и прогностически значимых.

1. Комплексную неинвазивную оценку микроциркуляции целесообразно проводить в качестве скрининга. Это может иметь важное значение дальнейшей маршрутизации пациентов.
2. Оценку состояния микроциркуляции целесообразно проводить на всем протяжении лечения в ОРИТ для более точной оценки динамики состояния пациента и эффективности проводимого лечения.

3. Лечение пациентов с тяжелым течением COVID-19 должно включать мероприятия, направленные, в том числе, и на улучшение микроциркуляции: улучшение реологических свойств крови, строгий контроль волемического статуса (недопущение гиповолемии), коррекция анемии и гипопротеинемии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее накопление опыта по исследованию микроциркуляции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в том числе: выявление ранних признаков нарушения микроциркуляции, свидетельствующих о возможном развитии жизнеугрожающего состояния, определение комплекса объективных признаков обратимости острого нарушения микроциркуляции, изменение параметров микроциркуляции в ответ на применение определенных лекарственных препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ладожская-Гапеенко, Е.Е.** Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 / **Е.Е. Ладожская-Гапеенко**, К.Н. Храпов, Н.Н. Петрищев, Ю.С. Полушин, И.В. Шлык // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 18, № 4. – С 7-19. (ВАК, Scopus)
2. Ладожская-Гапеенко, Е.Е. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом / Е.Е. Ладожская-Гапеенко, К.Н. Храпов, Н.Н. Петрищев, Ю.С. Полушин, И.В. Шлык //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4(80). – С. 52-61
3. **Ладожская-Гапеенко, Е.Е.** Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа /**Е.Е. Ладожская-Гапеенко**, К.Н. Храпов, Ю.С. Полушин, И.В. Шлык, И.В. Вартанова, А.М. Фионик, Д.М. Данилова // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27-36 (ВАК, Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия
ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – инвазивная вентиляция легких
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких
ПДКВ – положительное давление конца выдоха
ПМ – показатель микроциркуляции
СД – сахарный диабет
СМОД – синдром мультиорганной дисфункции
СРБ – С-реактивный белок
ЭКГК – экстракорпоральная гемокоррекция
BH4 – тетрагидробиоптерин
BPU – большие перфузионные единицы
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
IL – интерлейкин
iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота
MFI – индекс микрососудистого кровотока
NIRS – метод ближней инфракрасной спектроскопии
NO – оксид азота
NYHA – Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности
OPS – спектральная визуализация с ортогональной поляризацией
$PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа
PPV – доля перфузируемых сосудов
PVD – плотность перфузируемых сосудов
SpO_2 – оксигенация
SvO_2 – венозная оксигенация
TNF – фактор некроза опухоли
TVD – общая плотность сосудов